598

Postverlagsort Berlin

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

H. K. MÜLLER
BONN

E. SCHRECK
ERLANGEN

159. BAND, 4. HEFT

MIT 38 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 19. NOVEMBER 1957)

BOSTON
DEC 26 1957
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1957

Graefes Arch.

Preis DM 19.80

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

(seit 1938) vereinigt mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2—33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C.F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" (seit 1938) vereinigt mit **„Archiv für Augenheilkunde"** erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an
Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Springer-Verlag
Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901
Berlin W 35, Reichpietschufer 20
Fernsprecher 249251

J. F. Bergmann
München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 440535

---

159. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 4. Heft

Seite

Straub, W., Untersuchungen über die Beeinflussung des Elektroretinogramms beim Menschen durch Äthylalkohol. Mit 4 Textabbildungen . . 353

Gittler, R., B. Pillat, H. Pommer und Ch. Stumpf, Abhängigkeit des Fluoresceinübertrittes ins Kammerwasser von der Gefäßwirkung verschiedener gefäßaktiver Substanzen. Mit 2 Textabbildungen 359

Helms, A., R. Krüger und H. Strässner, Empfindlichkeitsänderungen des dunkeladaptierten menschlichen Auges bei monocularer Adaptation. Mit 1 Textabbildung 369

Geiler, G., Zur biorheutischen Orthologie und Pathologie der Tränendrüsen. Mit 7 Textabbildungen 371

Wolter, J. R., Perlschnurartige Nervenfaserdegeneration im menschlichen Sehnerven. Mit 6 Textabbildungen 384

Trichtel, F., Ein neues Iontophoresegerät zur Anreicherung des Auges mit Jod. Mit 1 Textabbildung 391

Bleichert, A., Die Lichtreaktion der Pupille als Regelvorgang. Mit 7 Textabbildungen 396

Rintelen, F., und U. Stauffenegger, Die Pathogenese der Pseudophakia fibrosa. (Ein Beitrag zur Lehre von den Mißbildungen.) Mit 6 Textabbildungen 411

Pietruschka, G., und W. Stumpf, Über einen Fall mit sehr seltenen Pupillenstörungen 420

Küchle, H. J., und W. Rohrschneider, Elektroschock und Augenbinnendruck. II. Mitteilung. Versuche zur Auffindung einer beim Muskelkrampf entstehenden augendrucksenkenden Substanz. Mit 4 Textabbildungen . . 433

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 353—358 (1957)

Aus der Universitäts-Augenklinik Hamburg (Direktor: Prof. Dr. H. Sautter)

Untersuchungen über die Beeinflussung des Elektroretinogramms beim Menschen durch Äthylalkohol

Von

W. Straub

Mit 4 Textabbildungen

Die Wirkung des Äthylalkohols auf funktionelle Vorgänge ist in zahlreichen Arbeiten niedergelegt. Speziell auch der Einfluß auf verschiedene Leistungen des Sehorgans war Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen, die im wesentlichen zu folgenden Erkenntnissen geführt haben: Nach dem Genuß von Äthylalkohol werden Sehschärfe, Lichtempfindung und Tiefenwahrnehmung merklich vermindert (Newmann und Fletcher, Newmann und Abramson, Lange und Sprecht). Die Urteile über die Folgen hinsichtlich der peripheren Gesichtsfeldgrenzen stimmen nicht überein (Colson, Peters). Die Reaktionszeiten, z. B. auch für Lesen, sind verlängert. Unter der Einwirkung schon relativ geringer Alkoholmengen laufen die Augapfelbewegungen verlangsamt ab, andererseits kann ein Nystagmus auftreten. Bei den so häufigen latenten Heterophorien läßt der Fusionszwang nach, schließlich geht er ganz verloren, so daß das Doppeltsehen als geradezu klassisches Symptom gilt. Zwischen der Abnahme der Augenfunktionen und dem Blutalkoholspiegel bestehen keine direkten, sondern individuell verschiedene Beziehungen (Duke-Elder), wobei unter anderem auch die in der Zeiteinheit aufgenommene Alkoholmenge eine Rolle spielt.

Über die Beeinflussung des Elektroretinogramms (ERG) durch Äthylalkohol liegen bisher lediglich im Tierexperiment gewonnene Ergebnisse vor.

Forbes, Burleigh und Neyland untersuchten die Einwirkung einer Äthylalkohollösung auf die Froschretina. Sie fanden nach wenigen Minuten eine Verkleinerung der *a*-Welle und gleichzeitig eine erhöhte Amplitude des *b*-Potentials. Diese Tatsache wird durch eine selektive Wirkung dieses Alkohols auf die negative Komponente P III erklärt. Über identische Versuche und Ergebnisse berichten Bernhard und Skoglund. Auch Tomita, Funaishi und Shino ermittelten bei Froschversuchen, daß u. a. Äthylalkohol das negative Teilpotential auslöscht.

Übereinstimmend fiel hier also nach der Verabreichung von Äthylalkohol eine Erhöhung der *b*-Wellenamplitude auf.

Andererseits fanden Praglin, Spurney und Potts nach Äthylalkoholgabe an Kaninchen und Katzen, daß bei einer Ableitung 2 Std. später das *b*-Potential erloschen und ein negatives ERG entstanden war.

Angesichts dieser Befunde, die mit den vorher erwähnten im Gegensatz zu stehen scheinen, ist aber zu bedenken, daß die hier im einzelnen nicht weiter besprochenen Methoden durchaus verschieden waren und die Ergebnisse somit schon deshalb nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können.

Wir stellten uns die Frage, ob sich auch beim Menschen durch Äthylalkoholgenuß eine Beeinflussung des ERG[1] ermitteln ließe.

Versuchsanordnung

Vier gesunde männliche Versuchspersonen (Vpn.) (U, E, T, F) im Alter zwischen 24 und 34 Jahren erhielten Äthylalkohol in Form von Weinbrand und Bier. Vor und im Verlauf des Alkoholkonsums wurden ERG nach den in unserer Klinik üblichen standardisierten Bedingungen (Straub und Heck, Straub) abgeleitet. Unmittelbar nach jeder Registrierung erfolgte die Bestimmung des Blutalkoholspiegels[2]. Der Versuch wurde je nach individueller Verträglichkeit mehr oder weniger lange fortgesetzt, bei einer Vp. konnten wir ihn bis zu einer Höhe des Blutalkoholgehalts von 1,61‰ weiterführen. Bei einzelnen Registrierungen ergaben sich, vorwiegend gegen Ende der Versuche, bisweilen Differenzen zwischen dem rechten und linken Auge, in solchen Fällen wurde der Durchschnittswert errechnet.

Ergebnisse

Abb. 1 gibt als Beispiel Ausschnitte eines in den verschiedenen Phasen registrierten vollständigen Untersuchungsergebnisses (Vp. E) wieder. Die Auswertung der Kurven zeigte bei allen Vpn., daß *Latenz*, *Gipfelzeit* und *Dauer der b-Welle* durch eine Zunahme des Blutalkoholspiegels *nicht merklich verändert* werden; *die im ERG gemessene Latenz des b-Potentials steht also in keiner Beziehung zu der eingangs erwähnten Beeinträchtigung optischer Leistungen beim Alkoholgenuß*. Bei jeder Vp. dagegen kam es unter der Alkoholwirkung zu einer *Erhöhung der b-Wellenamplitude* (Abb. 2) in individuell wechselndem Ausmaß. *Mit der ansteigenden Blutalkoholkonzentration ging die Zunahme der b-Wellenhöhe nicht parallel* (Abb. 2); *bei den höchsten Werten des Alkoholspiegels* im Blutserum wurde die *b-Wellenamplitude* bei 3 von 4 Vpn. (U, T, F) *wieder niedriger*, bisweilen fiel sie hier sogar unter den Ausgangswert ab (Vp. U: 20 Lux, Vp. F: 7, 20, 40 und 200 Lux). Uns scheint diese mehrfach beobachtete sekundäre Abflachung der *b*-Welle durch eine zunehmende Versuchsdauer begünstigt worden zu sein (Abb. 2). Untersuchungen, in denen ein bestimmter Alkoholspiegel zunächst rasch, dann langsam erreicht wird, hätten diese Frage noch zu klären. Jedenfalls wäre auf der Grundlage einer zeitlichen Abhängigkeit eine Verbin-

[1] Das Elektroencephalogramm (EEG) haben unter diesem Gesichtswinkel v. Hedenström und Schmidt untersucht: Bei sechs gesunden Versuchspersonen wurden EEG abgeleitet. Unter der Alkoholwirkung traten nach einer anfänglichen Aktivierung der α-Wellen trägere Abläufe mit hochfrontaler Betonung auf.

[2] Wir sind dafür Herrn Dr. med. Johannsmeier vom Gerichtsmedizinischen Institut der Universität Hamburg zu Dank verpflichtet.

dung zwischen den eingangs zitierten, scheinbar widersprechenden Befunden von Forbes u. Mitarb., Bernhard u. Mitarb., Tomita u. Mitarb. und Praglin u. Mitarb. gegeben.

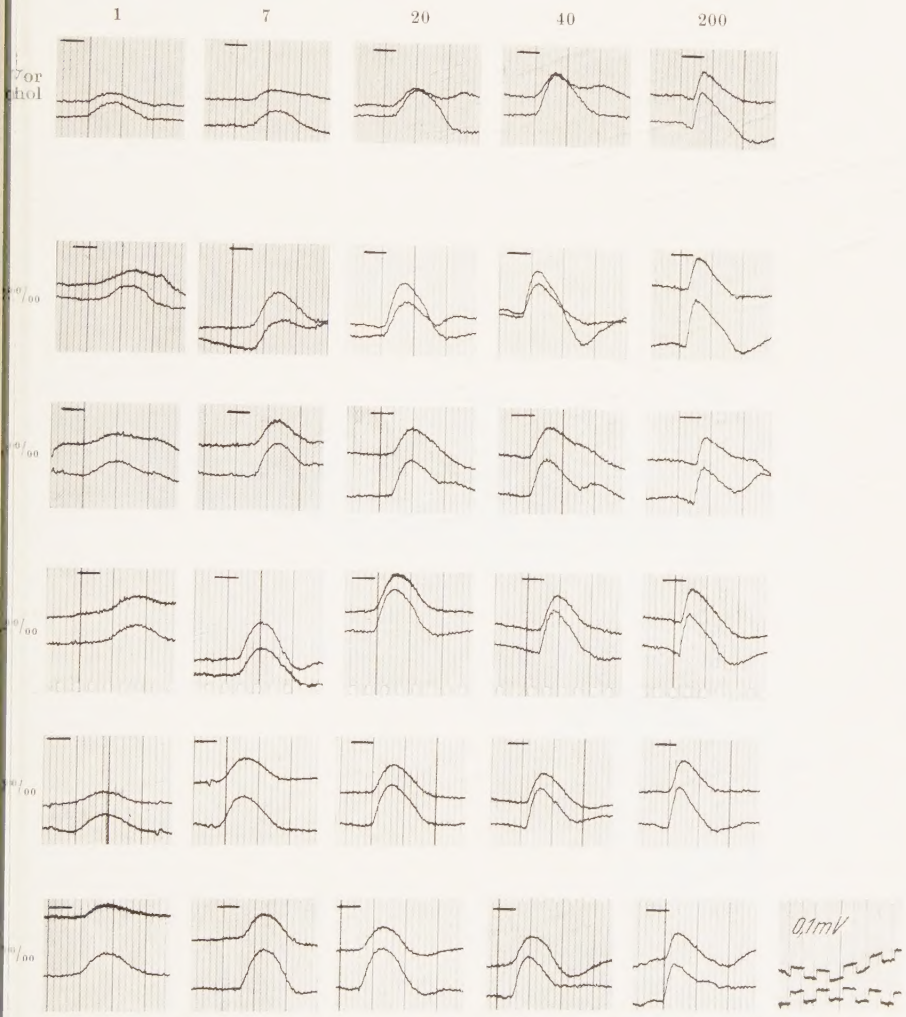


Abb. 1. Versuchsperson E.: Bei 5 verschiedenen Reizintensitäten abgeleitete Elektroretinogramme beider Augen (oben rechtes, unten linkes) vor dem Alkoholgenuß und bei einer zunehmenden Höhe des Alkoholspiegels im Blutserum. Der Lichtreiz ist jeweils ganz oben links durch den schwarzen Strich wiedergegeben. Rechts unten die Eichung, die Höhe der Vertikalabweichung entspricht 0,1 mV

Das Maximum der *b*-Wellenhöhe lag bei einer Blutalkoholkonzentration zwischen 0,50 und 0,70‰ (Abb. 2). Die Ausgangswerte der *b*-Wellenamplitude, verglichen mit den Maximalwerten, sind in Abb. 3

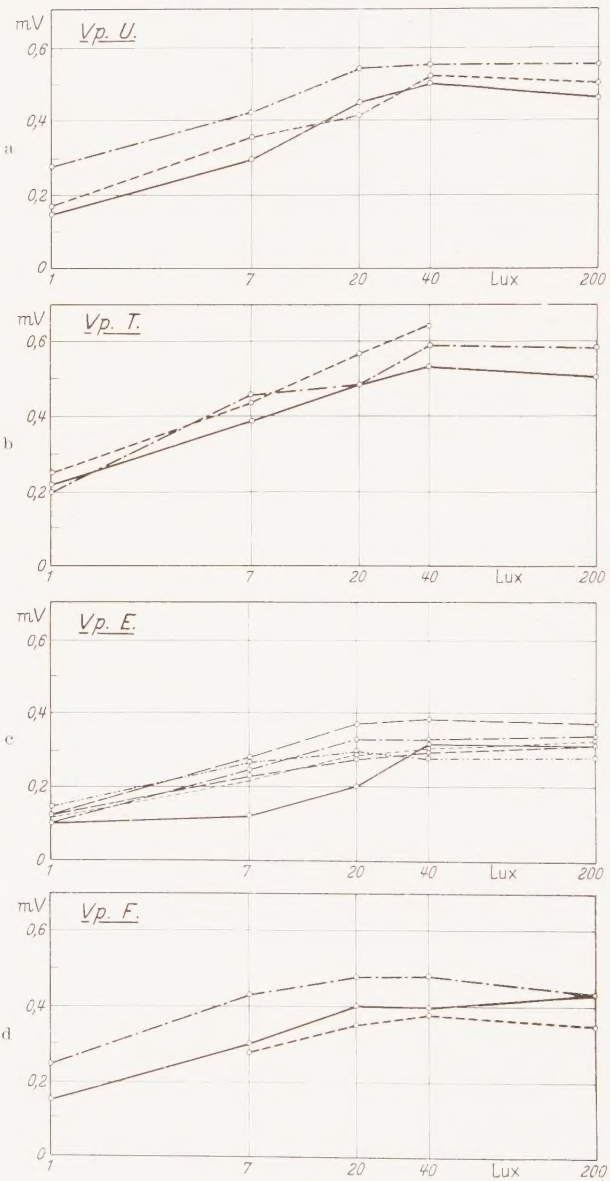


Abb. 2a—d. Amplituden der *b*-Welle von den 4 Versuchspersonen bei unterschiedlichem Blutalkoholgehalt. Die Dauer des Versuches vom Trinkbeginn an ist jeweils hinter der Angabe der Alkoholkonzentration wiedergegeben. a ——— vor Versuchsbeginn, —·—· 0,56‰ nach 110 min, - - - - - 1,10‰ nach 250 min; b ——— vor Versuchsbeginn, —·—· 0,40‰ nach 50 min, - - - - 0,70‰ nach 100 min; c ——— vor Versuchsbeginn, —·—· 0,22‰ nach 80 min, – – – – 0,40‰ nach 135 min, —— —— 0,50‰ nach 230 min, —··—·· 0,68‰ nach 270 min - - - - 0,97‰ nach 350 min; d ——— vor Versuchsbeginn, —·—· 0,70‰ nach 95 min ----- 1,61‰ nach 185 min

und 4 dargestellt. Aus der Abb. 4 geht ferner hervor, daß die stärkste Zunahme der *b*-Wellenamplitude im Bereich der niederen Reizintensitäten (1 und 7 Lux) erfolgt ist.

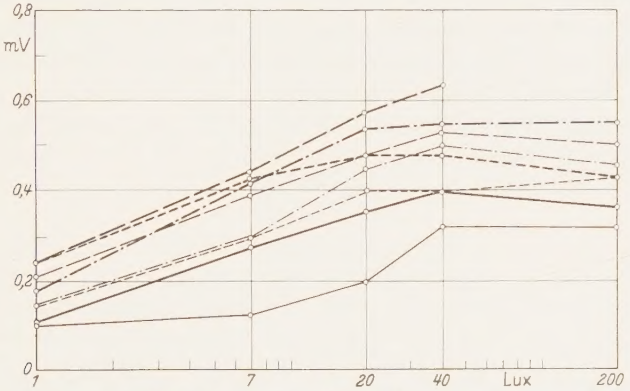


Abb. 3. Ausgangswerte der *b*-Wellenamplitude (dünne Linien), verglichen mit den im Verlauf der Versuche ermittelten Maximalwerten (dicke Linien). Versuchsperson U.: —·—· ERG vor Versuchsbeginn und bei 0,56‰ Blutalkohol, Versuchsperson E.: ——— ERG vor Versuchsbeginn und bei 0,50‰ Blutalkohol, Versuchsperson T.: —— ERG vor Versuchsbeginn und bei 0,70‰ Blutalkohol, Versuchsperson F.: ----- ERG vor Versuchsbeginn und bei 0,70‰ Blutalkohol

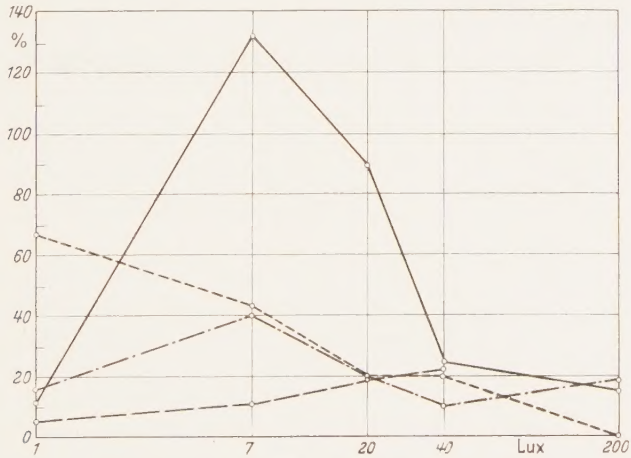


Abb. 4. Prozentuale Zunahme der *b*-Wellenamplitude (Maximalwerte) während der Alkoholgabe, bezogen auf den Ausgangswert (Abszisse). —·—· Versuchsperson U: 0,56‰ Blutalkohol, ——— Versuchsperson E: 0,50‰ Blutalkohol, ——— Versuchsperson T: 0,70‰ Blutalkohol, ----- Versuchsperson F: 0,70‰ Blutalkohol

Zusammenfassung

Bei vier erwachsenen männlichen Versuchspersonen wurden die Elektroretinogramme nach der an unserer Klinik üblichen Methode vor und im Verlauf des Genusses von Äthylalkohol untersucht. Nach einer

Zunahme des Alkogolspiegels im Blutserum ließen sich keine merklichen Veränderungen der Latenz, Gipfelzeit und Dauer der *b*-Welle beobachten. Dagegen entstand eine individuell unterschiedliche Vergrößerung der *b*-Wellenamplitude, die jedoch nicht mit der Zunahme der Blutalkoholkonzentration parallel ging; das Maximum der *b*-Wellenhöhe lag bei einem Alkoholspiegel zwischen $0{,}50^0/_{00}$ und $0{,}70^0/_{00}$ was bei den niederen Reizintensitäten von 1 und 7 Lux am deutlichsten zu erkennen war. Stieg der Blutalkoholgehalt auf höhere Werte an, so wurden die *b*-Potentiale wieder flacher, wobei möglicherweise auch die zunehmende Versuchsdauer eine Rolle gespielt haben mag.

Literatur

Bernhard, C., u. C. Skoglund: Acta physiol. scand. (Stockh.) **2**, 10 (1941). — Colson, Z.: J. Amer. Med. Assoc. **115**, 1525 (1940). — Duke-Elder, S.: Textbook of Ophthalm., Bd. 6, S. 6830. London: Kimpton 1954. — Forbes, A., S. Burleigh and M. Neyland: J. of Neurophysiol. **18**, 517 (1955). — Hedenström, J. v., u. O. Schmidt: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **40**, 234 (1951). — Lange, M., u. B. Sprecht: Z. Pathophysiol. **3**, 115 (1915). — Newman, H., and M. Abramson: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **158**, 509 (1941). — Newman, H., and E. Fletcher: J. Amer. Med. Assoc. **115**, 1600 (1940). — Peters, J.: J. Appl. Psychol. **26**, 692 (1942). — Praglin, J., R. Spurney and M. Potts: Amer. J. Ophthalm. **39**, 52 (1955). — Straub, W.: Bibl. ophthalm. **48**, 137 (1957). — Straub, W., u. J. Heck: 59. Ber. Dtsch. Ophthalm. Ges. 1955, S. 60. — Tomita, T., A. Funaishi u. H. Shino: Jap. J. Physiol. **2**, 147 (1951).

Dr. W. Straub, Univ.-Augenklinik, Hamburg, Martinistr. 20

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 359—368 (1957)

Aus der I. Augenklinik (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat) und dem Pharmakologischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. F. Brücke) der Universität Wien

Abhängigkeit des Fluoresceinübertrittes ins Kammerwasser von der Gefäßwirkung verschiedener gefäßaktiver Substanzen

Von

R. Gittler, B. Pillat, H. Pommer und Ch. Stumpf

Mit 2 Textabbildungen

Einleitung

In einer früheren Arbeit[16] konnte gezeigt werden, daß Dekamethylen-bis-(N-methylcarbaminoyl-m-trimethylammoniumphenol) (BC 48, Tosmilen der Österreichischen Stickstoffwerke A.G. Linz/Donau) — ein starker Hemmkörper beider Cholinesterasetypen[12, 5] — einen gesteigerten Übertritt von intravenös verabreichtem Fluorescein in das Kammerwasser bewirkt. Eine gleichartige Wirkung war für andere Anticholinesterasen, wie für Eserin, Neostigmin[25, 9, 10, 26, 11] und DFP[20] bereits früher beschrieben worden. Es ist jedoch nicht klar, ob der Effekt des gesteigerten Fluoresceinübertrittes einer gefäßerweiternden Wirkung dieser Substanzen zuzuschreiben ist, oder ob es sich dabei um eine primäre Wirkung auf die Permeabilität der Blut-Kammerwasserschranke handelt, die von der Gefäßwirkung unabhängig ist. Obwohl auch andere gefäßerweiternde Substanzen wie Nicotinsäure[23] und Adenosintriphosphorsäure (ATP)[22] eine Steigerung des Durchtrittes von Fluorescein durch die Blut-Kammerwasserschranke bewirken, ist nach Huber[10] ein Zusammenhang zwischen Gefäßwirkung und Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke keineswegs als gesichert anzusehen.

In den in der vorliegenden Arbeit berichteten Untersuchungen wurde nun neuerdings der Versuch unternommen, eventuelle Zusammenhänge zwischen Gefäßwirkung und Permeabilitätswirkung aufzuklären. Hierbei wurde eine Reihe sowohl gefäßerweiternder, als auch gefäßverengernder Substanzen verwendet. Es schien wünschenswert, die Wirkung dieser Substanzen auf jene Gefäße zu untersuchen, aus denen auch Fluorescein in das Kammerwasser übertreten soll. Über die Übertrittsstellen des Fluoresceins in das Kammerwasser herrscht bis heute noch keine Klarheit; es wird angenommen, daß dieser Übertritt vornehmlich aus den Gefäßen der Iris[4, 6, 28] bzw. im Bereich des Ciliarkörpers[21, 14] bzw. an beiden genannten Stellen erfolgt[6, 7]. Immerhin gehören sowohl Ciliar- als auch Irisgefäße zum gemeinsamen Gefäßsystem des vorderen Uvealtraktes. Wir haben daher in dieser Arbeit die Beeinflussung von

Gefäßen untersucht, die ebenfalls diesem Stromgebiet angehören, nämlich von Gefäßen, die aus dem Circulus arteriosus iridis major entspringen.

Zur Bestimmung der Fluoresceinausscheidung der Blut-Kammerwasserschranke wurde die Funktionsprüfung nach Amsler und Huber[2] herangezogen, trotzdem wir uns dessen bewußt sind, daß diesem Test von Goldmann[6, 7] keine Beweiskraft bezüglich der Erkennung einer Permeabilitätsveränderung der Blut-Kammerwasserschranke zuerkannt wird. Nichtsdestoweniger wurde seit der Einführung dieses Testes[2] die Fluoresceinprobe klinisch und auch experimentell wegen ihrer Einfachheit immer wieder für die Untersuchung der Permeabilität der Blut-Kammerwasserschranke herangezogen, wenn auch im Laufe des letzten Jahrzehntes die Methodik durch Goldmann[6] und Stocker[24] und neuerdings auch durch Langham[13], Hager[8] und Trichtel[27] wesentliche Erweiterungen bezüglich ihrer objektiven Auswertung erfahren hat.

Methodik

Die Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt. Untersucht wurde der Effekt von folgenden Substanzen: β-Pyridyl-carbinol (Ronicol Roche), Papaverinum hydrochloricum, Histaminum hydrochloricum, 2-Benzyl-4,5-imidazolin-hydrochlorid (Priscol Ciba), Carbaminoylcholinchlorid (C.C.C. Ebewe), Adrenalinum hydrochloricum, 1-(4′-Oxyphenyl)-2-methylaminoäthanol (Sympatol Boehringer) und 2-(Naphtyl-[1′]-methyl)-imidazolin-hydrochlorid (Privin Ciba). Sämtliche Substanzen wurden intravenös injiziert.

1. Bestimmung der Gefäßwirkung. Für diese Untersuchungen wurden russische Albinokaninchen (Cuniculus oryctolagus domesticus, Russenkaninchen) verwendet, die sich durch ein besonders zartes Irisstroma auszeichnen, wodurch die Beobachtung der Irisgefäße besonders erleichtert wird[17]. Zur Messung der Gefäßweite wurden mit Hilfe einer Kleinbildkamera in Abständen von 20—30 sec laufend Serienaufnahmen unter absolut gleichen Bedingungen gemacht. Die einzelnen Aufnahmen erfolgten unter 5facher Direktvergrößerung mittels einer Contax, dem dazugehörigen Spiegelreflexansatz mit Zwischenrohr und einem Tessar 1:3,5/50 mm mit Einstellkopf als Aufnahmeobjektiv. Die gesamte Kameraeinrichtung und das dazugehörige Elektronenblitzgerät waren auf einem Zeiss'schen Spaltlampenkreuztisch montiert, mit dessen Hilfe die Scharfeinstellung der Irisgefäße durch Kontrolle des Bildes im Spiegelreflexansatz erfolgte. Diese Anordnung zur Scharfeinstellung ermöglichte es, die Lupenvergrößerung absolut konstant zu halten, da der Abstand Kameraobjektiv-Filmebene auf einen Standardwert (5fache Direktvergrößerung) eingestellt war und während des ganzen Versuches nicht mehr verändert wurde. Die Scharfeinstellung des Bildes geschah somit ausschließlich durch die Bewegung des Kreuztisches, wodurch der Aufnahmeabstand Iris-Kameraobjekt immer der gleiche war. Die genaueren methodischen Details sind in einer anderen Arbeit ausführlich beschrieben[17]. Die Ausmessung der Gefäßweite auf den so erhaltenen Serienaufnahmen erfolgte mit Hilfe eines Vergrößerungsapparates (20fache Endvergrößerung), wobei die Gefäßkonturen des jeweils gleichen Gefäßabschnittes auf eine weiße Unterlage projiziert und durch eine Mikrometerschraube auf 0,01 mm genau bestimmt wurden. Die einzelnen Versuchsergebnisse wurden in Diagramme eingetragen, wobei die Ordinaten Prozente des Ausgangsdurchmessers der Gefäße und die Abszissen die Zeit in Minuten post injectionem darstellten.

2. Bestimmung der Fluoreszeindurchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke. Die Untersuchungen wurden nach der von Amsler und Huber[2] beschriebenen Methode an 8 nicht albinotischen Kaninchen im Gewicht von 2,4—2,6 kg durchgeführt, wobei 0,1 cm^3/kg einer 10%igen wäßrigen Fluorescein-Natriumlösung (Fluorescein Merck) intravenös injiziert und die Fluorescenz des Kammerwassers bis zu 2 Std nach der Injektion quantitativ bestimmt wurde. Die Messung der Fluorescenzintensität erfolgte unter Verwendung einer Haag-Streit-Spaltlampe in der Originalanordnung von Amsler und Huber[2]. Als Kriterium der Fluorescenzintensität diente jene Stromstärke, mit der im Pupillarbereich der Vorderkammer eben noch eine Fluorescenz nachgewiesen werden konnte. Einige Minuten nach der Fluoresceininjektion tritt Fluorescein in der Vorderkammer auf, worauf die Konzentration rasch zunimmt. Nach etwa 20 min erreicht die Fluorescenzintensität bei der von uns angewendeten Konzentration einen maximalen Wert, der für einen Zeitraum von etwa 30—90 min annähernd konstant bleibt, um später langsam wieder abzufallen. Die einzelnen Substanzen wurden innerhalb jenes Zeitraumes appliziert, währenddessen die Fluorescenz des Kammerwassers maximal und annähernd konstant war. Da die Wirkung jeder einzelnen Injektion jeweils nur wenige Minuten anhielt, war es möglich, am gleichen Tier und im gleichen Versuch jeweils mehrere Substanzen aufeinanderfolgend auszutesten. Unabhängig von der Dauer des Effektes wurden jedoch zwischen den einzelnen Applikationen Pausen von mindestens 10 min eingeschaltet. Jede Substanz wurde an mindestens 4 Tieren, je Tier 2mal überprüft.

Ergebnisse

1. Gefäßwirkung. Nach intravenöser Verabreichung von Ronicol (25 und 50 mg/kg), Papaverin (10 und 20 mg/kg), Histamin (0,1 und 0,2 mg/kg), Priscol (1 und 2 mg/kg) und C.C.C. (25 und 50 μg/kg) zeigten die untersuchten Irisgefäße eine Erweiterung, deren zeitlicher Verlauf aus Abb. 1 hervorgeht. Wie aus dieser Abbildung ersichtlich ist, war das Wirkungsmaximum bei allen Substanzen etwa 1—$1^1/_2$ min nach der Injektion eingetreten. Zu diesem Zeitpunkt war der Gefäßdurchmesser durch 50 mg/kg Ronicol, 20 mg/kg Papaverin, 0,2 mg/kg Histamin, und 2 mg/kg Priscol auf 130—135% und durch 50 μg/kg C.C.C. auf 145% seines Ausgangswertes erweitert worden. Eine Normalisierung des Gefäßdurchmessers war bei allen Substanzen innerhalb 5—8 min nach der Injektion erreicht. Histamin führte gelegentlich im Anschluß an die Gefäßerweiterung und ungefähr 2 min nach der Injektion zu einer kurz andauernden Gefäßverengung auf etwa 85%. Wurde nur die Hälfte der angegebenen Dosen verabreicht, so bewirkten Ronicol und Papaverin Gefäßerweiterungen auf 108—117%, Priscol auf 123% und C.C.C. auf 125% des Ausgangswertes. 0,1 mg/kg Histamin wirkte annähernd gleich stark gefäßerweiternd wie 0,2 mg/kg, jedoch verursachte die kleinere Histamindosis keine anschließende Gefäßverengung. Bei allen Substanzen war somit eine eindeutige Abhängigkeit der Wirkung von der Dosierung zu erkennen.

Unter dem Einfluß von 30 μg/kg Adrenalin und 4 mg/kg Sympatol trat eine Gefäßverengung ein, wobei der Gefäßdurchmesser auf 60 bzw.

81% des Ausgangswertes verkleinert wurde. Nach der angegebenen Adrenalindosis trat im Anschluß an die Gefäßverengung, etwa 2 min nach der Injektion, eine 6—7 min anhaltende Gefäßerweiterung auf 112% des Ausgangswertes ein. 1 mg/kg Privin verursachte eine etwa

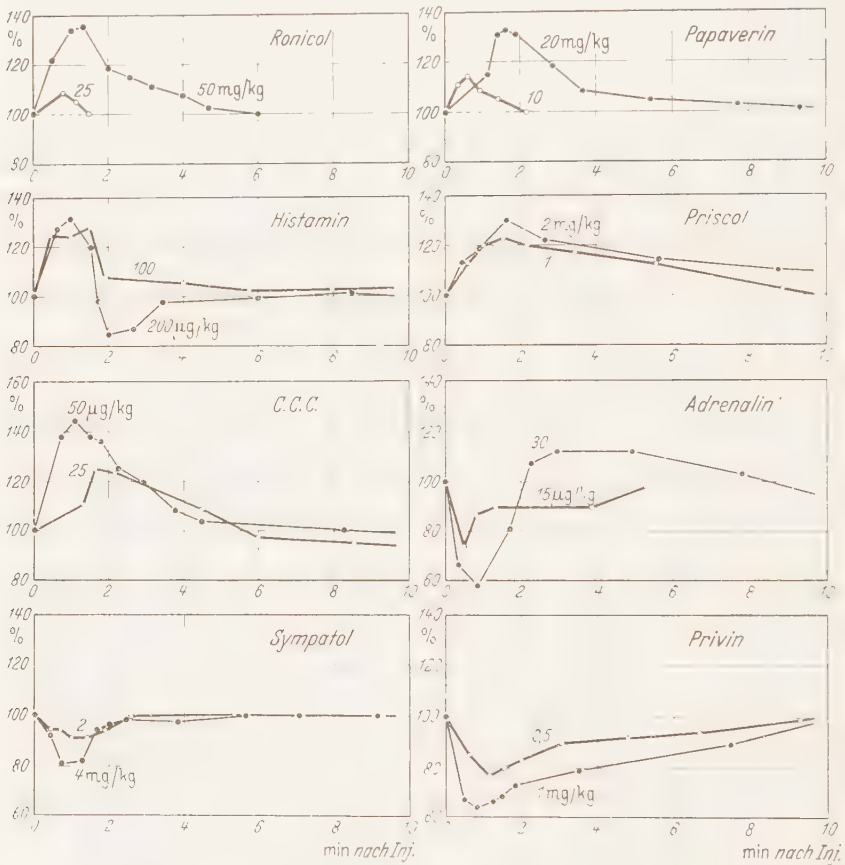


Abb. 1. Veränderung der Durchmesser der Irisgefäße albinotischer Kaninchen nach intravenöser Injektion verschiedener gefäßwirksamer Substanzen. Abszissen: Zeit nach der Injektion in Minuten. Ordinaten: relativer Gefäßdurchmesser (Ausgangswert = 100% = Mittelwert aus je 3 Messungen vor der Injektion)

10 min lang anhaltende Gefäßverengung, wobei das Maximum der Wirkung 63% des Ausgangsdurchmessers betrug. Auch bei den gefäßverengenden Pharmaka war eine Abhängigkeit der Wirkung von der Dosierung zu erkennen: Nach 15 µg/kg Adrenalin kam es zu einer Gefäßverengung auf 75%, nach 2 mg/kg Sympatol zu einer solchen auf 91% und nach 0,5 mg/kg Privin zu einer solchen auf 77% des Ausgangswertes.

2. Wirkung auf die Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke für Fluorescein. Bei allen Versuchen waren 1—3 min nach der intravenösen Injektion von 0,1 cm³/kg einer 10%igen Natrium-Fluorescein-Lösung die ersten Spuren des Farbstoffes in der Vorderkammer nachweisbar, aber wegen der Inhomogenität der Verteilung des Farbstoffes innerhalb der ersten 1—3 min nicht meßbar. In den darauffolgenden Minuten stieg die Fluorescenzintensität relativ rasch, jedoch von Tier zu Tier stark unterschiedlich an und erreichte innerhalb eines Zeitraumes von 15—25 min nach der Injektion von Fluorescein einen annähernd konstanten Wert. Wir faßten eine Fluorescenzintensität dann als „konstant" auf, wenn sie bei 5 in Abständen von je 1 min durchgeführten Messungen keine Veränderung zeigte. Die Fluorescenzintensität war zu diesem Zeitpunkt mit 2,1—2,5 A meßbar. Am nicht behandelten Tier veränderte sich diese Fluorescenz innerhalb eines Zeitraumes von 30 bis 90 min nicht; erst in der darauffolgenden Zeit begann sie langsam wieder abzusinken.

Die einzelnen Substanzen wurden nun innerhalb jenes Zeitraumes verabreicht, währenddessen sich die Fluorescenzintensität des Kammerwassers praktisch nicht veränderte. Zunächst wurde in einigen Versuchen zur Kontrolle 2 cm³ physiologischer Kochsalzlösung intravenös verabreicht. Diese Injektionen veränderten, auch wenn sie in Abständen von 5 min mehrmals wiederholt wurden, die Fluorescenzintensität des Kammerwassers in keiner Weise. Wurden hingegen Lösungen der obengenannten Substanzen intravenös injiziert, so zeigte sich im Anschluß an die Injektion eine jeweils einige Minuten anhaltende und im Anschluß daran wieder zum Ausgangswert zurückkehrende Veränderung der Fluorescenzintensität. Diese durch gefäßaktive Pharmaka ausgelösten Veränderungen der Fluorescenzintensität waren zwar relativ geringfügig; sie kamen in einer Erhöhung bzw. Verringerung um 0,1—0,4 A zum Ausdruck. Da die vor der Verabreichung der einzelnen Substanzen jeweils in kurzen Abständen (1—2 min) wiederholt vorgenommenen Ablesungen niemals um mehr als 0,05 A voneinander abwichen, und da ferner die pharmakologisch ausgelösten Änderungen der Fluorescenzintensität konstant reproduzierbar waren, können sie trotz ihrer relativen Geringfügigkeit (Änderungen von 0,1—0,4 A) als sicher vorhanden angesehen werden. Darüber hinaus konnte beobachtet werden, daß bei einer Erhöhung der Dosierung die durch die betreffende Substanz ausgelöste Änderung der Fluorescenzintensität verstärkt und verlängert in Erscheinung trat. Trotzdem glauben wir nicht, aus der Größe bzw. Dauer der Fluorescenzänderung irgendwelche Schlüsse quantitativer Art ziehen zu dürfen, da es sich ja bei der von uns verwendeten Methode um eine Schwellenwertbestimmung der eben auftretenden Fluorescenz im Kammerwasser handelt und alle diejenigen Gründe ins Gewicht fallen

müssen, die schon Goldmann in einer seiner Arbeiten[6] ausführlich dargelegt hat. Die Versuchsergebnisse wurden daher nur qualitativ ausgewertet, d. h. es wurde für jede Substanz untersucht, ob sie eine Erhöhung oder eine Verringerung der Fluorenseinkonzentration im Kammerwasser auslöste. Abb. 2 zeigt die durch 25 μg/kg Adrenalin ausgelöste vorübergehende Verringerung der Fluorescenzintensität, sowie die durch 0,1 mg/kg Histamin verursachte Erhöhung der Fluorescenzintensität in der Vorderkammer. Priscol (2 mg/kg), Papaverin (20 mg/kg), C.C.C. (50 μg/kg) und Ronicol (50 mg/kg) verursachten Veränderungen der

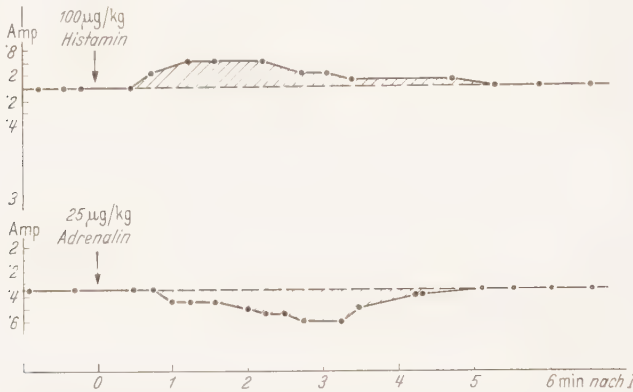


Abb. 2. Veränderung der Fluorescenzintensität des Kammerwassers durch intravenöse Zufuhr von 100 μg/kg Histamin (oben) und 25 μg/kg Adrenalin (unten). Die Substanzen wurden 55 bzw. 62 min nach der Injektion von 0,1 cm³ kg 10 %igem Fluorescein-Natrium injiziert. Abszisse: Zeit nach der Histamin- bzw. Adrenalininjektion in Minuten. Ordinate: Zur Sichtbarmachung des Kammerwasserfluoresceins notwendige Stromstärke

Fluorescenzintensität, die bezüglich Intensität und Dauer weitgehend der durch 0,1 mg/kg Histamin ausgelösten glichen. 4 mg/kg Sympatol führte in allen Versuchen zu einer gleichartigen Veränderung der Fluorescenzintensität, die jedoch im allgemeinen wesentlich weniger stark ausgeprägt war als die durch Histamin ausgelöste. Privin (1 mg/kg) lieferte im allgemeinen einen gleichartigen, wenn auch schwächeren Effekt als Adrenalin. In Einzelfällen trat eine paradoxe Reaktion in Erscheinung: so führte Ronicol in einem Fall zu einer Verringerung und Privin einmal zu einer Erhöhung der Fluorescenzintensität.

3. Vergleich der Gefäßwirkung mit der Wirkung auf die Fluorescein-Durchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke. Ein solcher Vergleich läßt erkennen, daß im allgemeinen jene Substanzen, die eine Erweiterung der Irisgefäße bewirkten, eine Erhöhung der Fluorescenzintensität auslösten, während sich die gefäßverengenden Substanzen umgekehrt verhielten. Lediglich Sympatol bildete in dieser Beziehung eine Ausnahme. Trotz seiner gefäßverengenden Wirkung führte es zu einer vorüber-

gehenden Steigerung der Fluorescenzintensität. Ein Vergleich von Eintritt, Maximum und Dauer der beiden Wirkungen der einzelnen Substanzen läßt sich naturgemäß nicht ohne weiteres durchführen, da für die Beobachtung der Irisgefäße albinotische Kaninchen (Russenkaninchen) und für die Beobachtung der Fluoresceindurchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke normale Kaninchen verwendet wurden, somit also nicht das gleiche Tiermaterial vorlag. Trotzdem ließ sich erkennen, daß zumindest Eintritt und Maximum der Wirkung der beiden Versuchsreihen größenordnungsmäßig gut übereinstimmen. Andererseits hielt die Gefäßwirkung praktisch immer um 1—4 min länger an als die nachweisbare Fluorescenzintensitätsänderung im Kammerwasser.

Diskussion

Es war bisher üblich, den Einfluß von Substanzen auf die Fluoresceindurchlässigkeit der Blut-Kammerwasserschranke in der Weise zu bestimmen, daß die Veränderungen der Fluorescenzintensitätszunahme im Kammerwasser innerhalb kurzer Zeit nach der Fluoresceininjektion (d. h. im Anstiegsteil der Kurve) bestimmt wurde[2, 3, 10]. Ein Vergleich der pharmakologisch bedingten Änderungen dieses Anstieges mit entsprechenden Kontrollwerten stößt hierbei jedoch naturgemäß auf Schwierigkeiten, da die Variationen in der Reaktion einerseits von Tier zu Tier, andererseits beim gleichen Tier von Tag zu Tag keine Berücksichtigung finden können. Verabreicht man die zu prüfenden Substanzen jedoch — wie dies in der vorliegenden Arbeit beschrieben wurde — innerhalb einer Zeit von 50—110 min nach der Fluoresceininjektion, so gelingt es, vorübergehende Veränderungen einer praktisch konstanten Fluorescenzintensität zu beobachten. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß am gleichen Tier auch mehrere Substanzen in ein und demselben Versuch vergleichend untersucht werden können.

Innerhalb einer Zeit von 50—110 min nach der Injektion von 0,1 cm³/kg einer 10%igen Fluoresceinlösung findet sich im Kammerwasser eine praktisch konstante Fluorescenzintensität. Ein derartiges Plateau annähernd zur gleichen Zeit nach der Fluoresceininjektion wurde auch von Goldmann[6], Amsler-Huber[2] und Trichtel[27] beobachtet. Man könnte sich vorstellen, daß die Elimination von Fluorescein aus dem Organismus so langsam erfolgt (durchschnittlich 24—36 Std), daß der initiale Abfall der Konzentration in die Fehlergrenze der Ablesung fällt. Bezüglich der Wirkung der von uns untersuchten Substanzen auf die Fluorescenzintensität hat sich gezeigt, daß im wesentlichen die gefäßerweiternden Substanzen eine vorübergehende Verstärkung der Fluorescenzintensität, die gefäßverengenden hingegen eine vorübergehende Verringerung der Fluorescenzintensität hervorriefen. In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, daß nach den Befunden

zahlreicher anderer Autoren — die diesbezüglichen Untersuchungen verwendeten Änderungen des initialen Fluorescenzintensitätsanstieges als Kriterium — gefäßerweiternde Substanzen die „Permeabilität" der Blut-Kammerwasserschranke erhöhen, während gefäßverengende sie erniedrigen[26] (Literaturübersicht s. [3]). Eine Ausnahme bildete in unseren Untersuchungen Sympatol. Diese Substanz wirkte auf die Irisgefäße verengend, bewirkte aber immer auch gleichzeitig eine Vermehrung der Fluorescenzintensität. Hierbei soll auch darauf verwiesen werden, daß nach klinischen Untersuchungen Sympatol einen vermehrten Austritt von Blutserum in geschädigtes Gewebe der Conjunctiva des Auges[15] bewirkt.

Eine Erhöhung der Fluorescenz im Kammerwasser kann naturgemäß nur auf die Weise zustande kommen, daß im Vergleich zur Kammerwasserproduktion *relativ* mehr Fluorescein ins Kammerwasser übertritt. Für eine Fluorescenzverminderung würden die umgekehrten Verhältnisse gelten. Unter dem Einfluß der von uns verwendeten Substanzen muß daher der Übertritt von Fluorescein und die Kammerwasserproduktion in unterschiedlicher Weise beeinflußt werden. Beim Kaninchen sind verschiedene Kationen (Natrium, Kalium und Calcium), Anionen (Chloride und Bicarbonat) sowie Nichtelektrolyte (Kohlensäure, Reststickstoff und Glucose) im Plasma und im Kammerwasser in annähernd gleich hoher Konzentration enthalten[1]. Zum Unterschied dazu fand Goldmann[6], daß nach intravenöser Zufuhr von Fluorescein in gleicher Dosierung, wie wir sie in der vorliegenden Arbeit verwendeten, die Konzentration des freien Fluoresceins im Blut 2—3mal höher ist als im Kammerwasser. Daraus kann nach Goldmann[6] geschlossen werden, daß „neben dem einfachen Diffusionsprozeß des Fluoresceins ein Wassereintritt ins Auge ohne oder mit sehr wenig Fluorescein erfolgt." Dieses Phänomen kann als „beschränkte Diffusion" im Sinne von Renkin und Pappenheimer[18] angesehen werden, die immer dann in Erscheinung tritt, wenn die Porendimensionen einer Membran in derselben Größenordnung liegen wie die Dimensionen der diffundierenden Moleküle. Unter diesen Umständen hemmt die Membran den Übertritt der gelösten Moleküle, ohne dem Durchtritt des Lösungsmittels eine wesentliche Hemmung entgegenzusetzen. Hierbei beeinflußt die Größe der Transportrate durch die Membran den Durchtritt des Lösungsmittels wesentlich stärker als den Durchtritt der gelösten Moleküle. Für die Größe der Filtration wiederum ist der Capillardruck von ausschlaggebender Bedeutung[18].

Wir müssen daher annehmen, daß unter dem Einfluß der gefäßverengenden Pharmaka Adrenalin und Privin die sicherlich starke allgemeine Blutdrucksteigerung eine Erhöhung des Capillardruckes zur Folge hatte und daß als weitere Folge dieser Capillardrucksteigerung an der Blut-

Kammerwasserschranke der Übertritt von Wasser wesentlich stärker erhöht wurde als der Übertritt der (beschränkt diffundierenden) Fluoresceinmoleküle; daraus würde die beobachtete Abnahme der Fluorescenzintensität im Kammerwasser resultieren. Umgekehrt würden die gefäßerweiternden Pharmaka über eine allgemeine Blutdrucksenkung eine Abnahme des Capillardruckes bewirken und dadurch wiederum den Wasserübertritt stärker einschränken als den Fluoresceinübertritt; die unmittelbare Folge wäre die beobachtete Zunahme der Fluorescenzintensität im Kammerwasser. Schließlich wäre die paradoxe Wirkung von Sympatol in der Weise zu deuten, daß diese Substanz (in der gewählten Dosierung) wie etwa Adrenalin durch Kontraktion der Arteriolen eine Verringerung des Capillardruckes auslöst, die jedoch — zum Unterschied von Adrenalin — nicht durch eine allgemeine starke Blutdrucksteigerung überkompensiert wird. In analoger Weise können vielleicht auch die vereinzelt nach Zufuhr von Privin und Ronicol beobachteten paradoxen Wirkungen ihre Erklärung finden.

Die von uns beobachteten, pharmakologisch ausgelösten Veränderungen der Fluorescenzintensität des Kammerwassers können somit ohne weiteres erklärt werden, wenn man annimmt, daß die Capillardruckveränderungen die unmittelbare Ursache für die Fluorescenzintensitätsveränderungen sind. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Renkin und Zaun[19] von Interesse, die finden konnten, daß Adrenalin die Capillarpermeabilität nicht meßbar verändert, wenn gleichzeitig der Capillardruck auf gleicher Höhe gehalten wird. Eine direkte Wirkung der von uns untersuchten Pharmaka auf die Capillarpermeabilität der Blut-Kammerwasserschranke konnte zwar durch die vorliegenden Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden; es besteht jedoch auf Grund der oben angeführten Überlegungen auch kein Grund zur Annahme einer derartigen Wirkungskomponente.

Zusammenfassung

Es wurden am Kaninchen die Wirkungen verschiedener gefäßaktiver Substanzen einerseits auf die Weite der Irisgefäße und andererseits auf den Fluoresceinübertritt in das Kammerwasser untersucht. Dabei zeigte sich, daß im allgemeinen gefäßverengende Substanzen diesen Fluoresceinübertritt hemmen, gefäßerweiternde hingegen diesen fördern. Die Veränderungen des Fluoresceinübertrittes können als unmittelbare Folge der Capillardruckveränderungen angesehen werden.

Literatur

[1] Adler, F. H.: Physiology of the Eye. C. V. Mosby Comp. 1950. — [2] Amsler, M., u. A. Huber: Ophthalmologica (Basel) **111**, 155 (1946). — [3] Amsler, M., u. A. Huber: Ophthalmologica (Basel) **129**, 271 (1955). — [4] Fischer, F. P.: Arch. Augenheilk. **103**, 554 (1930). — [5] Gittler, R., u. B. Pillat: Arch. f. Oph-

thalm. **157**, 473 (1956). — [6] Goldmann, H.: Ophthalmologica (Basel) **119**, 65 (1950). [7] Goldmann, H.: Documenta Ophthalm. **5/6**, 278 (1951). — [8] Hager, H.: Klin. Mbl. Augenheilk. **119**, 81 (1951). — [9] Heite, J. K., K. Hinrichs u. H. Remky: Klin. Wschr. **31**, 333 (1953). — [10] Huber, A.: Ophthalmologica (Basel) **114**, 217 (1947). — [11] Kikai, K.: Arch. Augenheilk. **104**, 134 (1931). — [12] Kraupp, O., Ch. Stumpf, E. Herzfeld et B. Pillat: Arch. internat. Pharmacodynamie **102**, 281 (1955). — [13] Langham, M., and K. C. Wybar: Brit. J. Ophthalm. **38**, 52 (1954). [14] Langham, M., and P. Wood: J. of Physiol. **132**, 55P (1956). — [15] Pillat, A.: Persönliche Mitteilung. — [16] Pillat, B., Ch. Stumpf, R. Gittler et H. Pommer: Arch. internat. Pharmacodynamie **102**, 281 (1955). — [17] Pillat, B., u. R. Gittler: Photogr. u. Forsch. (im Druck). — [18] Renkin, E. M., u. J. R. Pappenheimer: Erg. Physiol. **49**, 59 (1957). — [19] Renkin, E. M., and B. D. Zaun: Amer. J. Physiol. **180**, 498 (1955). — [20] Sallmann, L., and B. Dillon: Amer. J. Ophthalm. **30**, 1244 (1947). — [21] Seidel, E.: Graefes Arch. **95**, 1 (1918). — [22] Silliato, F.: Ann. Ottalm. e Clin. Ocul. **80**, 63 (1954). — [23] Simonelli, M.: Giorn. ital. Oftalm. **1**, 317, 432 (1948). — [24] Stocker, F. W.: Arch. of Ophthalm. **36**, 612 (1946). — [25] Stocker, F. W.: Arch. of Ophthalm. **37**, 583 (1947). — [26] Swan, K. C., and W. M. Hart: Amer. J. Ophthalm. **23**, 1311 (1940). — [27] Trichtel, F.: Im Druck. — [28] Tutui, Y.: Arch. Augenheilk. **103**, 580 (1930).

Dr. R. Gittler,
I. Augenklinik der Universität Wien IX, (Österr.) Alserstr. 4

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 369—370 (1957)

Pädagogische Hochschule Potsdam, Institut für Experimentalphysik

Empfindlichkeitsänderungen des dunkeladaptierten menschlichen Auges bei monocularer Adaptation

Von

Alfred Helms, Ralf Krüger und Hans Strässner

Mit 1 Textabbildung

Es wurden Sehhäufigkeitsmessungen durchgeführt, wie sie notwendig sind zur Bestimmung der Reizschwelle des dunkeladaptierten menschlichen Auges nach Brumberg und Wawilow bzw. nach Hecht u. a. Die Methoden unterscheiden sich im wesentlichen nur in der Auswertung. In unseren eigenen Untersuchungen wurden monocular mit dem rechten dunkeladaptierten Auge kurzzeitige Lichtblitze ($t = 0{,}1$ sec; $\lambda = 500$ mμ) beobachtet, die unter einem Winkel von etwa 8^0 nasal zur Blickrichtung einfielen. Als Lichtquelle wurde eine kleine Glühlampe verwendet, deren Licht gefiltert wurde. Die Blickrichtung war durch einen roten Fixpunkt festgelegt, der gleichfalls nur mit dem rechten Auge gesehen werden konnte.

In der ersten Meßreihe wurden nach einstündiger binocularer Dunkeladaptation 300 Lichtblitze in Gruppen zu je 100 beobachtet. Danach wurde das bisher gleichfalls dunkeladaptierte linke Auge durch normale künstliche Raumbeleuchtung helladaptiert, während das rechte Auge dunkeladaptiert blieb. 300 Lichtblitze in Gruppen zu je 50 wurden beobachtet, in den längeren Pausen zwischen den einzelnen Gruppen wurde das linke Auge wie oben helladaptiert. Während der Beleuchtung des linken Auges wurde das rechte Auge bedeckt, jedoch so, daß kein Druck auf das Auge ausgeübt wurde. Stärkerer oder lang anhaltender Druck führt wie bekannt zu größeren Empfindlichkeitsabnahmen des Auges. Die Intensität der Lichtquelle wurde so gewählt, daß die Sehhäufigkeit w, d. h. die Wahrscheinlichkeit, einen gegebenen Lichtblitz zu beobachten, für den ersten Teil der Meßreihe (binocular dunkeladaptiert) etwa $w_1 = 0{,}50$ betrug. Das Ergebnis der beschriebenen Versuche zeigt, daß die Sehhäufigkeit für den zweiten Teil der Meßreihe (monocular dunkeladaptiert) mit über $w_2 = 0{,}70$ wesentlich größer, d. h. die Empfindlichkeit des rechten dunkeladaptierten Auges vom Adaptationszustand des nicht beobachtenden linken Auges abhängig ist. Die Empfindlichkeit des dunkeladaptierten Auges wird durch ein mittleres Helladaptationsniveau des anderen nicht beobachtenden Auges erhöht.

In einer zweiten Meßreihe wurden die Messungen mit einem beobachtenden dunkeladaptierten rechten Auge und einem wie vorher helladaptierten linken Auge begonnen. Im Abstand von etwa 10 min wurden jeweils 100 Lichtblitze wie oben beobachtet. In den Pausen wurde das linke Auge jedoch nicht belichtet, so daß im Laufe der Messung gleichfalls das linke Auge dunkeladaptiert wurde. Mit zunehmender Dunkeladaptation des linken Auges nahm die Empfindlichkeit des beobachtenden rechten Auges ab, bis bei binocularer Dunkeladaptation gleiche Sehhäufigkeitswerte wie im ersten Teil der ersten Meßreihe erreicht wurden.

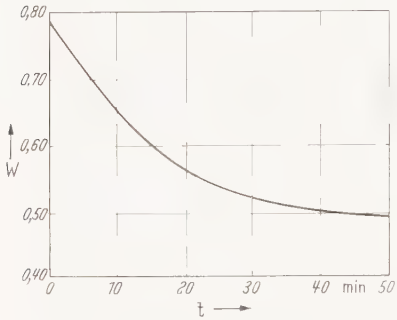


Abb. 1. Änderung der Sehhäufigkeit bei monocularer Adaptation

Die Kurve der Abb. 1 wurde gezeichnet nach den Mittelwerten aus den einzelnen Messungen.

Aus dem Kurvenverlauf ist zu entnehmen, daß die Empfindlichkeit wenige Augenblicke nach Beginn der Messung wesentlich größer ist als die im Versuch bestimmte mittlere Empfindlichkeit (Zeitdauer für 100 Lichtblitze etwa 2 min).

Drei geübte Beobachter führten zu jeder Meßreihe insgesamt 11 Messungen durch. Die Ergebnisse zeigen große Übereinstimmung.

Literatur

Hecht, S.: Energy and Vision. Sci. in Progr. IV. Ser. **1945**, 75. — Wawilow, S. I.: Die Mikrostruktur des Lichtes. Berlin: Akademie-Verlag 1954.

Dipl.-Phys. Alfred Helms, stud. phys. Ralf Krüger und stud. phys. Hans Strässner, Pädagogische Hochschule Potsdam, Institut für Experimentalphysik, Potsdam-Sanssouci

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 371—383 (1957)

Aus dem Pathologischen Universitätsinstitut Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Bredt)

Zur biorheutischen Orthologie und Pathologie der Tränendrüsen

Von

Gottfried Geiler

Mit 7 Textabbildungen

Die geweblichen Reaktionen eines Organes können in Abhängigkeit von der im Lebensablauf sich wandelnden Organstruktur auf gleichartige Reize quantitativ sehr verschieden sein. Nur eine genaue Kenntnis der biorheutischen Orthologie eines Organes gestattet deshalb die exakte Wertung eines erhobenen Einzelbefundes und erlaubt, altersphysiologische Gewebsveränderungen von pathologischen abzugrenzen. Dieser Tatbestand ist nicht nur für die morphologische Beurteilung eines krankhaften Prozesses wesentlich, sondern auch für die klinische, da Symptomatik, Diagnose, Therapie und Prognose davon weitgehend bestimmt werden.

Angeregt durch Untersuchungen zur Pathogenese des Sjögren-Syndoms, deren Ergebnisse an anderer Stelle ausführlich dargestellt sind (Seifert und Geiler), wurden die Tränendrüsen von insgesamt 278 Sektionsfällen der verschiedensten Altersklassen und Krankheitsgruppen systematisch pathohistologisch untersucht. Die dabei erhobenen Befunde erlauben, zu Teilfragen aus dem Gebiet der biorheutischen Orthologie und Pathologie der Tränendrüsen (Tr.) Stellung zu nehmen.

Es wurde dabei nur die Pars orbitalis der Tr. berücksichtigt, da diese im Gegensatz zur Pars palpebralis einen geschlossenen Drüsenkörper darstellt und nach Aufmeißelung des Orbitaldaches von der Schädelbasis aus leicht zu gewinnen war. Die Drüsen wurden in Helly, Formalin und Carnoy fixiert,in Paraffin eingebettet, nach der üblichen histologischen Technik weiterbearbeitet und routinemäßig mit HE und van Gieson gefärbt. In zahlreichen Fällen wurden zur weiteren Differenzierung Spezialfärbungen angewandt, wobei besonderer Wert auf neuere histochemische Methoden gelegt wurde. Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, wurde von jedem Fall eine Befundkarte angelegt,auf der nach festgelegtem Schema Veränderungen am Gangsystem, den Drüsenendstücken und dem Interstitium vermerkt wurden.

Die Gesamtzahl der 278 untersuchten Fälle verteilt sich auf folgende Altersklassen:

Frühgeburten (mens VI—IX)	23 Fälle	16.—20. Lebensjahr	5 Fälle
Neugeborene	39 Fälle	21.—30. Lebensjahr	17 Fälle
1.—6. Lebenmonat	54 Fälle	31.—40. Lebensjahr	7 Fälle
7.—12. Lebensmonat	27 Fälle	41.—50. Lebensjahr	16 Fälle
1.—2. Lebensjahr	28 Fälle	51.—60. Lebensjahr	9 Fälle
3.—5. Lebensjahr	14 Fälle	61.—70. Lebensjahr	14 Fälle
6.—10. Lebensjahr	9 Fälle	71.—80. Lebensjahr	8 Fälle
11.—15. Lebensjahr	8 Fälle		

Da bei der Befunderhebung keine Sexualdifferenz zu beobachten war, sei auf eine entsprechende Aufschlüsselung des Untersuchungsgutes verzichtet.

1. Strukturänderungen des Interstitiums

Fibrose. Der Bindegewebsgehalt normaler Tr. zeigt im Ablauf des Lebens ein unterschiedliches Verhalten; immer jedoch besteht die Hauptmasse aus kollagenem Bindegewebe, während die argyrophilen und elastischen Fasern zurücktreten. Bei Frühgeborenen und Säuglingen bis zum 1. Lebensjahr besteht ein Reichtum an kollagenem Gewebe, das in breiten, aber lockeren und zarten Zügen Gänge, Gefäße und Drüsenparenchym umscheidet. Das interlobäre Bindegewebe geht einerseits in die lockere Kapsel der Pars orbitalis, anderseits in das intralobuläre Bindegewebe über, das die noch weit auseinander liegenden Endstücke umschließt. Mit zunehmender Ausreifung der Drüse bilden die nunmehr dicht beieinander liegenden Drüsenendstücke kompakte Läppchen, zwischen denen das kollagene Bindegewebe auf schmale Säume zusammengedrängt ist. Dieser Zustand, der etwa am Ende des 1. Lebensjahres erreicht ist, bleibt bis zum 4./5. Dezennium erhalten. Danach tritt eine allmählich zunehmende Vermehrung des inter- und intralobulären Bindegewebes ein, der eine geringe Atrophie des Parenchyms parallel verläuft (Cavazzana). Jedoch ist diese *altersphysiologische Fibrose* gering und beeinträchtigt nicht die Funktion der Drüse. Neben der Vermehrung des kollagenen Bindegewebes läuft eine Zunahme der argyrophilen Fasern einher, die in den kindlichen Drüsen auf die Basalmembran und die Gefäßgrundhäutchen beschränkt sind, im Alter dagegen plump und gewunden auch im intralobulären Bindegewebe verlaufen und ein dreidimensionales Netz bilden (Vetter). Auch das elastische Fasergewebe nimmt mit dem Alter zu, bildet jedoch nach den Untersuchungen Vetters niemals geschlossene Netze.

Unter *pathologischen* Bedingungen kann die *Fibrose* stark ausgebildet sein. Breite, oft hyalinisierte Narbenzüge durchziehen die Drüse und umschließen auseinandergesprengte Reste des atrophischen Parenchyms. Die pathologische Fibrose ist meist Restzustand einer chronischen interstitiellen Dakryoadenitis und kann als solche oft noch durch das Vorhandensein entzündlicher Restinfiltrate zu erkennen sein. Die ausgeprägtesten Formen der Gerüstsklerosen fanden wir beim Sjögren-Syndrom. Aber auch im Gefolge arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, die zu den seltenen Veränderungen der Tr. zählen (Buchaly, Radnot), kommen sie vor. In zwei entsprechenden eigenen Fällen lag ein Diabetes mellitus mit schwerer allgemeiner Arteriosklerose zugrunde (Abb. 1).

Lipomatose. Eine interstitielle Fettgewebsentwicklung ist in den Tr. häufig (Buchaly, Herken, Radnot). Ein Vergleich mit den ihr ähn-

lichen großen Kopfspeicheldrüsen, besonders der serösen Parotis, zeigt, daß die Fettzellen nicht nur innerhalb der Drüsenläppchen, sondern auch in den interlobären Bindegewebssepten vorkommen. Meist liegen mehrere Zellen zu Gruppen angeordnet zusammen. Unter unseren 278 Fällen fand sich bei 66 ein interstitielles Fettvorkommen.

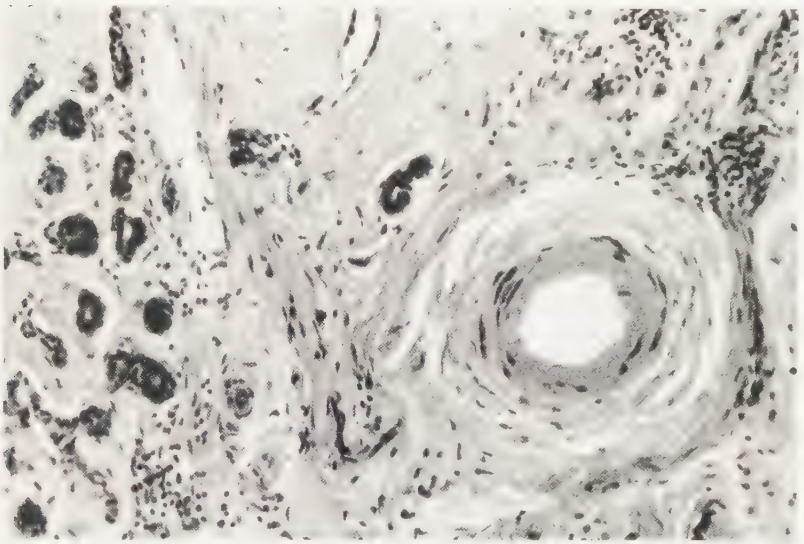


Abb. 1. S.-Nr. 1426/56 — 68jährige Frau mit Diabetes mellitus und allgemeiner Arteriosklerose. Arteriosklerose der Tränendrüsengefäße mit fibröser Atrophie und resorptiver Entzündung. (v. G., Vergrößerung 63fach)

Da die Quantität des Fettgewebes außerordentlich schwankt, erhebt sich die Frage, bis zu welcher Menge das Auftreten von Fettgewebe als physiologisch gewertet werden kann, welche Beziehungen zwischen der Menge des Fettes und dem Lebensalter bestehen und wann von einer Lipomatose gesprochen werden kann.

Um zu einer einheitlichen Aussage zu gelangen, wurde in Anlehnug an eine ähnliche Untersuchung kindlicher Kopfspeicheldrüsen (Seifert und Geiler) in allen Fällen die Beurteilung eines einheitlichen Gesichtsfeldes bei 30facher mikroskopischer Vergrößerung zugrunde gelegt, folgende Einteilung nach Stärkegraden ermittelt und deren Häufigkeit festgestellt.

F = einzelne interstitielle Fettzellen	4mal
Fg = Gruppenbildung interstitieller Fettzellen	39mal
(+) = Fettgewebsmenge bis $^1/_{10}$ des Gesichtsfeldes	9mal
Fettgewebsmenge bis $^1/_4$ des Gesichtsfeldes	9mal
++ = Fettgewebsmenge bis $^1/_2$ des Gesichtsfeldes	5mal
+++ = Fettgewebsmenge bis $^3/_4$ des Gesichtsfeldes	0mal

Wenn man zunächst alle Fettgewebsmengen bis $^1/_{10}$ des Gesichtsfeldes noch als physiologisch betrachtet, verbleiben für die Tr. noch 14 Fälle stärkeren Fettgewebsgehaltes. Um zu klären, ob hieraus bereits eine pathologische Lipomatose abzuleiten ist, muß man die absolute Häufigkeit des Fettvorkommens in den einzelnen Altersklassen festlegen und die einzelnen Stärkegrade auf die Altersklassen

aufschlüsseln. Dabei ergibt sich: Mit steigendem Lebensalter nimmt das absolute Fettgewebsvorkommen von 0% bei Frühgeburten bis auf etwa 25% vom 2.—3. Lebensjahr an zu. Parallel ist eine Zunahme des relativen Stärkegrades zu verzeichnen. Daraus ist zu folgern, daß in den kindlichen Tr. vom 3. Lebensjahr an nur die Fettgewebsvermehrung über $^1/_{10}$ des Gesichtsfeldes (Stärkegrad + und mehr), in den Erwachsenendrüsen nur die Fettgewebsvermehrung über $^1/_4$ des Gesichtsfeldes (Stärkegrad + + und mehr) als pathologische Lipomatose zu werten ist. Eine Vermehrung des interstitiellen Fettgewebes der Tr. muß also um so eher als pathologisch gelten, je früher sie auftritt.

Nach Beachtung dieses Altersfaktors verbleiben im eigenen Untersuchungsgut nur 6 pathologische Lipomatosen. Aus den dazugehörigen Grundkrankheiten (Diabetes mellitus, Ernährungsstörungen, Erkrankungen des ZNS) ergeben sich Hinweise für die Ursachen der pathologischen Lipomatose. Es handelt sich vorwiegend um chronisch konsumierende Erkrankungen, bei denen eine stärkere Atrophie des Parenchyms zur Vakatwucherung des Fettgewebes führt. Im Erwachsenenalter ist außerdem die Lipomatose der Tr. im Rahmen einer allgemeinen Adipositas erwähnenswert.

An einem weitaus größeren Material konnten ähnliche Befunde an den großen Mundspeicheldrüsen erhoben werden. Diese sind geeignet, die hier dargestellten kausalpathogenetischen Zusammenhänge zu unterstreichen.

Atrophie. Entsprechend der Einteilung von BUCHALY möchten wir zwei verschiedene Formen der Atrophie unterscheiden. Erstere, als *primäre* oder *einfache Atrophie* zu bezeichnende, ist charakterisiert durch eine diffuse Verkleinerung der Parenchymzellen bei relativ normal erhaltener Kerngröße und unverändertem Interstitium. Es handelt sich dabei nicht um eine Altersatrophie, sondern um eine in allen Altersklassen vertretene Parenchymverkleinerung, zumeist infolge von Mangelkrankheiten. Gleichartige Bilder finden sich bei der Hungerdystrophie in der Parotis, bei der infolge eines Eiweißmangels eine Verkleinerung der Drüsenzellen mit Verlust an Proenzymgranula resultiert.

Die *sekundäre Atrophie* tritt *diffus* oder *örtlich* umschrieben auf und ist mit einer *Fibrose*, einer *Lipomatose* oder mit beiden *kombiniert*. Entsprechend ist das Gewebsbild durch breite Narbenzüge und interstitielle Fettgewebsentwicklung bestimmt, die das sezernierende Parenchym auseinandersprengen und zur Druckatrophie führen. In extremen Fällen erkennt man in den Narbenzügen nur spärliche Zellnester, die schwer als Reste der Azinuszellen zu differenzieren sind.

Auch Amyloidosen der Tr. (im eigenen Material 1 Fall bei visceralem Rheumatismus) können im Rahmen einer allgemeinen Amyloidose zu ausgesprochener Atrophie führen. Sie täuschen das Bild einer fibrösen Atrophie vor, lassen sich aber durch die spezifischen Amyloidfärbungen (Methylviolett, Kongorot) abgrenzen (Abb. 2).

Die mit geringer Sklerosierung und Fettdurchwachsung der Tr. einhergehende *Atrophie* ist ein ausgesprochen *altersphysiologischer Vor-*

gang und ohne funktionelle Folgen. Im eigenen Material ist sie vom 5. Dezennium an in 65—70% aller Fälle nachzuweisen. Im Gegensatz zur Parotis, bei der im Alter die lipomatöse Atrophie vorherrscht, ist es in der Tr. die fibröse.

Schwere Grade dieser Atrophieform sind jedoch als *pathologisch* zu werten, und zwar um so eher, je jünger das Individuum ist. Ursächlich kommt dabei in den jüngeren und mittleren Altersklassen besonders die chronische Dakryoadenitis in Frage, in den höheren schwere Formen der Arteriosklerose. Bei letzterer ist der Prozeß oft umschrieben und

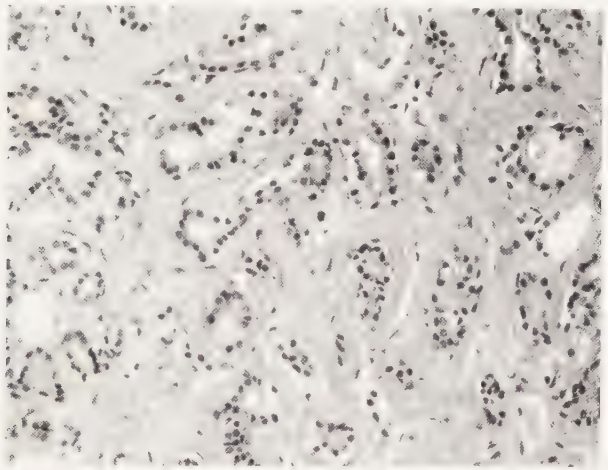


Abb. 2. S.-Nr. 87/56. 39jähriger Mann mit visceralem Rheumatismus. Amyloidose der Tränendrüse mit Parenchymatrophie. (HE, Vergrößerung 63fach)

befällt nur einzelne Läppchen eines Versorgungsgebietes. Bei diffusen Formen mit ausgeprägtem Parenchymuntergang kann als Folge der *versiegenden Tränensekretion* das Bild einer *Keratokonjunktivitis sicca* resultieren.

2. Unspezifische Entzündungen

Die Entzündungen der Tr. stellen ein umstrittenes Kapitel der Tränendrüsenpathologie dar. Die *akuten eitrigen* sind sehr selten (Radnot) und dürfen nur diagnostiziert werden, wenn eine leukocytäre Infiltration der Drüse vorliegt. Daß die akute eitrige Dakryoadenitis ein selbständiges Krankheitsbild sein kann (Radnot), möchten wir ablehnen. Sie findet sich als sekundäre Erkrankung im Gefolge von Infektionskrankheiten (besonders Scharlach, Influenza, Diphtherie und Pneumonien) oder durch Fortleitung eitriger Prozesse aus der Umgebung (Herken, Stock). Im eigenen Untersuchungsgut hatten wir keine akute Entzündung, insbesondere auch nicht im Gefolge der 71 daraufhin untersuchten bakteriellen und virogenen Erkrankungen.

Bei dem Reichtum der Tr. an lymphadenoidem Gewebe ist es schwierig, im Einzelfall die chronische interstitielle Entzündung von diesem abzugrenzen. So geben besonders durch Probeexcision gewonnene kleine Gewebsstückchen Anlaß zu Irrtümern. Um diese Abgrenzung zu ermöglichen, sollen deshalb zunächst unsere eigenen Ergebnisse über das *altersphysiologische Verhalten des lymphatischen Gewebes* in der Tr. dargestellt werden.

Übereinstimmend fanden Mamoli, Buchaly, Herken, Radnot sowie Nover und Müller im Interstitium der Tr. rundzellige Infiltrate wechselnd starker Menge mit Bevorzugung mittlerer Altersklassen bei völligem Fehlen im Säuglingsalter. Wir sahen solche Infiltrate in 111 Fällen des Gesamtmaterials. Hinsichtlich Häufigkeit, Ausmaß, Zusammensetzung und Anordnung ergaben sich dabei folgende Befunde: Die absolute *Häufigkeit* nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Vom 2./3. Lebensjahr an sind die Infiltrate in nahezu allen Drüsen vorhanden. Das Vorkommen vor dem 1. Lebensjahr, das Radnot, Herken und Buchaly ablehnen, konnten wir mehrfach beobachten. Die ersten Rundzellansammlungen fanden wir bei einem $7^1/_2$ Wochen alten weiblichen Säugling. Die größte *Ausdehnung* erreichen die Infiltrate zwischen dem 2.—4. Dezennium, um danach wieder abzusinken. Die *Zellzusammensetzung* wechselt in den Altersklassen. Im Säuglingsalter überwiegen die Plasmazellen, in mittleren Altersklassen die Lymphocyten. Vom 5./6. Dezennium an nehmen die Plasmazellen wieder zu, treten aber gegenüber den Lymphocyten an Menge deutlich zurück. Die *Anordnung* der Infiltrate ist diffus oder herdförmig. Die diffusen bevorzugen das intralobuläre Bindegewebe und finden sich besonders im Kleinstkindesalter. Die herdförmigen dagegen bilden meist um die kleinen Ausführungsgänge gelegene Häufchen. Sie sind vom 2. Lebensjahr an vereinzelt nachzuweisen, erreichen ihren Höhepunkt um das 2.—4. Dezennium, um dann wieder zugunsten der diffusen Infiltrate abzunehmen. Echte Sekundärknötchen mit Reaktionszentren konnten wir nicht finden.

In der kausalpathogenetischen Deutung dieser orthologischen lymphatischen Infiltrate kommt der von Bautzmann vertretenen Auffassung, daß es sich um einen Schutz- und Abwehrapparat gegen bakterielle und toxische Infektionsreize handelt, größte Wahrscheinlichkeit zu. Die Untersuchungen von Nover und Müller über dieses „lymphoglanduläre Funktionssystem" der Tr. stützen diese Annahme ebenso wie die Versuche Schmidts an Katzen, durch die eine von der Conjunctiva ausgehende ascendierende Entzündung für die Entstehung der Infiltrate auszuschließen ist.

Von dem normalen lymphadenoiden Gewebe der Tr. abzugrenzen sind *extramedulläre* ortsständige *Blutbildungsherde*, die im lockeren perivasculären Binde-

gewebe von Frühgeburten gelegen sein können. Wir fanden sie im eigenen Untersuchungsgut 1mal.

Das Tränendrüsenmesenchym enthält auch im postfetalen Leben die prospektive Potenz zur Erythro- und Myelopoese, was bei den *Leukämien* aller Altersklassen (im eigenen Material 10 Fälle) zum Ausdruck kommt und klinisch unter dem Bild des *Mikulicz-Syndroms* in Erscheinung treten kann. Bevorzugt sind dabei die unreifzelligen Myelosen. Das inter- und intralobuläre Bindegewebe ist diffus durchsetzt von metaplastischen Blutzellherden, die je nach Ausprägung eine Abgrenzung von den orthologischen Rundzellansammlungen und von der chronischen Entzündung schwierig gestalten können (Abb 3).

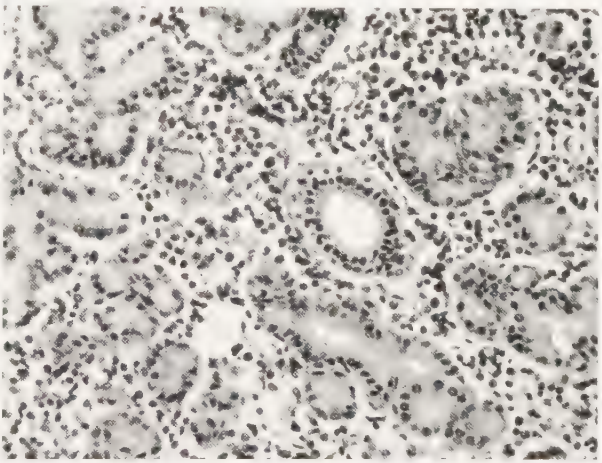


Abb. 3. S.-Nr. 218/56 — 5jähriges Mädchen mit akuter Myelose. Tränendrüse mit myeloischen Zellinfiltraten im Interstitium. (HE, Vergrößerung 63fach)

Nur mit Kenntnis der dargestellten Eigentümlichkeiten des lymphadenoiden Gewebes in den Tr. kann zur Frage der *chronischen interstitiellen Dakryoadenitis* Stellung genommen werden. Diese zeigt eine dichte lymphocytäre und plasmacelluläre Durchsetzung des Interstitiums mit besonders starker Infiltration des pericanaliculären und perivasculären Bindegewebes. Die Infiltrate dehnen sich auf die ganze Drüse aus, führen zu dyschylischen Veränderungen, Parenchymatrophien und zu sekundärer Fibrose. Die *Diagnose einer chronischen Tränendrüsenentzündung* ist also *nur* gerechtfertigt, wenn das Ausmaß der *Zellinfiltration stark* ist und *am Drüsengewebe zusätzliche Veränderungen* auftreten.

Im eigenen Untersuchungsgut fanden sich 19 Fälle, die sich in ungefähr gleicher Häufigkeit auf alle Altersklassen verteilen. Die zugehörigen Grundkrankheiten sind fast ausschließlich schwere Allgemeininfekte. Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem Rheumatismus zu. Die völlig fehlende Beteiligung des Gangsystems am Entzündungsprozeß macht einen hämatogen-toxischen Infektionsweg wahrscheinlich.

Eine auffällige und charakteristische Entzündung der Tr. fanden wir beim *Sjögren-Syndrom*, jenem generalisierten Symptomenkomplex, der bevorzugt Frauen im Klimakterium befällt und durch Keratoconjunctivitis sicca, Xerostomie, Rhinopharyngolaryngitis sicca, Rheumatoid-Arthritis und rezidivierende Speicheldrüsenschwellungen charakterisiert ist (SJÖGREN, LYON, ESSER und SCHMENGLER, ELLMAN, WEBER und GOODIER, HAAS, BÖHM, FRIESE und LINKE, CARDELL und GUR-

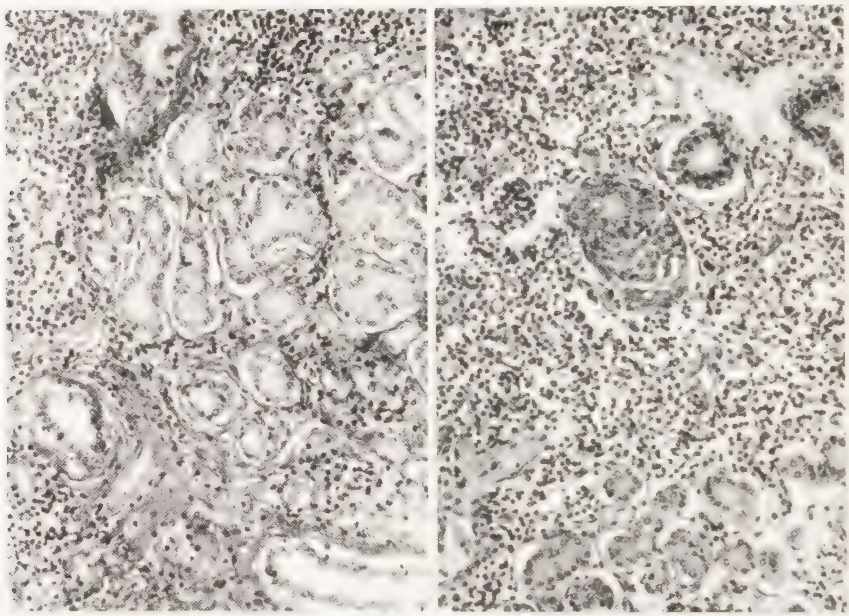


Abb. 4. Linke Bildhälfte: S.-Nr. 2301 55 — 46jährige Frau mit visceralem Rheumatismus, Felty-Syndrom und Sjögren-Syndrom. Tränendrüse mit chronischer interstitieller sklerosierender Entzündung und Parenchymatrophie. (HE. Vergrößerung 63fach)
Rechte Bildhälfte: S.-Nr. 900 55 — 11jähriges Mädchen mit visceralem Rheumatismus und rezidivierender Parotisschwellung. Interstitielle Sialadenitis mit myoepithelialer Zellinsel. (HE. Vergrößerung 63fach)

LING). In vergleichenden morphologischen Untersuchungen konnten wir zeigen, daß das Sjögren-Syndrom pathogenetisch zum Formenkreis des Rheumatismus gehört. Die Speichel- und Tränendrüsen sind durch ein Gewebsbild so großer Eigenart bestimmt, daß aus ihnen die Diagnose Sjögren-Syndrom gestellt werden kann. Es handelt sich dabei um eine schwere chronische interstitielle Entzündung mit Parenchymalteration, Gerüstsklerose und Ausbildung sog. myoepithelialer Inseln in kleinen und mittleren Drüsenausführungsgängen der Speicheldrüsen (SEIFERT und GEILER). Die Veränderung wurde von uns als *„chronische myoepitheliale Sialadenitis"* definiert (Abb. 4).

Die myoepithelialen Inseln (Morgan, Morgan und Raven, Morgan und Castleman) werden durch intracanaliculäre Wucherung von Korbzellen (Myoepithelien) gebildet, die das Lumen der Gänge vollständig verschließen können. Normalerweise liegen sie als flache Zellelemente der Basalmembran unmittelbar auf. Sie besitzen kontraktile Eigenschaften. In der Parotis sind myoepitheliale Inseln beim Sjögren-Syndrom regelmäßig zu beobachten. In der Tr. sind sie wegen deren Gangarmut selten.

Eine Verminderung der Speichel- und der Tränensekretion bis zum völligen Versiegen ist die funktionelle Folge dieser chronischen Entzündung, die sich klinisch sichtbar als Xerostomie und Keratoconjunctivitis sicca auswirkt.

3. Dyschylie

Als Ausdruck einer veränderten Leistung eines Drüsengewebes können Sekretionsstörungen auftreten, die klinisch in einer Änderung der Sekretmenge und Sekretzusammensetzung in Erscheinung treten. Die dabei vorhandenen morphologischen Veränderungen des sezernierenden Parenchyms werden unter dem Begriff „Dyschylie" zusammengefaßt (Büchner). Im einzelnen werden darunter alle Strukturänderungen des Drüsenparenchyms verstanden, die Ausdruck einer Störung der Sekretproduktion, der Sekretabgabe und des Sekretabtransportes sind (Seifert).

Die spezielle Pathologie der Dyschylie zeigt in den verschiedenen drüsigen Organen in Abhängigkeit von deren Orthologie gewisse Besonderheiten. Für das Pankreas wurden diese von Seifert eingehend dargestellt, für die Speicheldrüsen von Seifert und Geiler. In Anlehnung an die dort getroffene Einteilung in eine acinäre und eine canaliculäre Dyschylie soll auch für die Tr. diese Systematik beibehalten werden.

Acinäre Dyschylie. Die normalen Drüsenendstückzellen der Tr. liegen einreihig einer zarten argyrophilen Basalmembran auf und umschließen ein enges Lumen. Je nach dem Sekretionszustand finden sich zwei Zellarten: die ruhenden hochzylindrischen Zellen mit hellem Plasma und großem rundem Zellkern in Basisnähe; daneben die tätigen, niedrigeren Zellen mit dunklem Plasma und kleinem mittelständigem Zellkern (Lauber, Radnot).

Die Tr. als besonders differenzierte Schleimdrüse anzusprechen, wie es Nover und Müller auf Grund des Mukopolysaccharidnachweises in den Sekretgranula durch die Hotchkiss-McManus-Reaktion tun, scheint uns nicht berechtigt. Wir können zwar das Vorkommen PAS-positiver Substanzen bestätigen, finden dies aber bei vergleichenden Untersuchungen ebenso in den serösen Endstücken der großen Mundspeicheldrüsen und schließen daraus, daß auch das Sekret seröser Drüsen einen gewissen Gehalt an Mukopolysacchariden besitzt. In den echten Schleimdrüsen ist der positive Reaktionsausfall um ein Vielfaches stärker.

Während einer *Hypersekretion* mit Überladung des Plasmas an Proenzymgranula bei der Tr. kaum Bedeutung zukommt, ist eine *hydropisch-vacuoläre Umwandlung* schon öfter nachzuweisen (Abb. 5). Durch

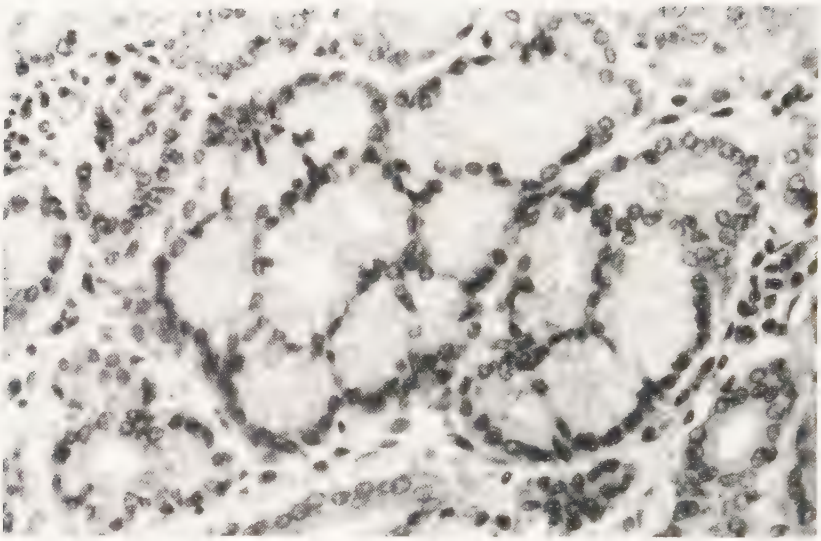


Abb. 5. S.-Nr. 55/56 — 5jähriger Knabe mit Hirntumor. Hydropische Schwellung des Tränendrüsenparenchyms als Ausdruck einer acinären Dyschylie. (HE, Vergrößerung 126fach)

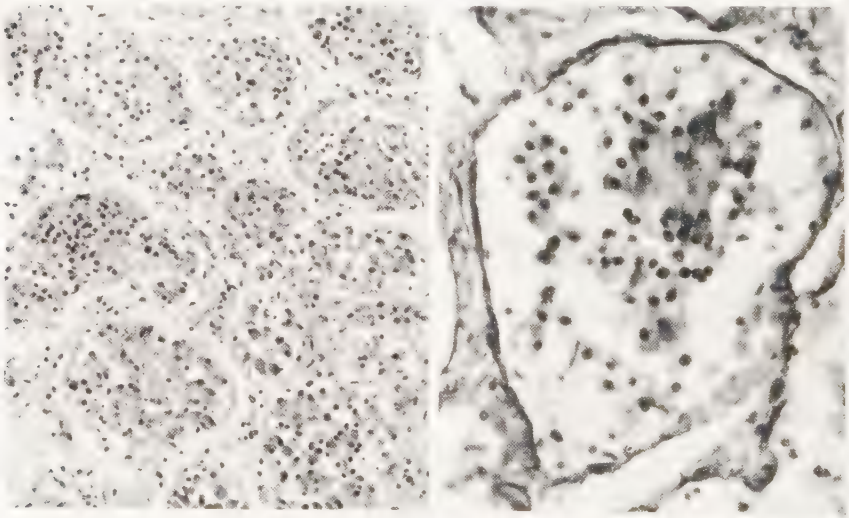


Abb. 6. S.-Nr. 664/56 — 13 Monate alter Knabe mit abscedierender Pneumonie. Desorganisation des Drüsenparenchyms mit Zellablösung von der Basalmembran. (Linke Bildhälfte: HE, Vergrößerung 63fach; rechte Bildhälfte: Pap, Vergrößerung 126fach)

verstärkte Wasseraufnahme ist das Cytoplasma aufgequollen, arm an PAS-positiven Granula und von wabig-vacuoliger Struktur. Diese Störung der Sekretproduktion ist Ausdruck einer gesteigerten Tätig-

keit und als solche reversibel. Nur in Einzelfällen kommt es über einen Zellhydrops zum Platzen der Zellen und zur Nekrose. In Kombination damit oder allein findet sich als häufigster Ausdruck der acinären Dyschylie der Tr. eine Lockerung des Epithelgefüges mit Loslösung der Zellen aus dem Zellverband und von der Basalmembran. Im Einklang mit Buchaly und Radnot möchten wir diese Strukturänderung als *Desorganisation* bezeichnen. Diese ist meist über die ganze Drüse verteilt und kann zur Nekrose führen (Abb. 6).

Alle Formen der acinären Dyschylie der Tr. sind selten und insgesamt nur in 18 Fällen unseres Untersuchungsgutes zu finden. Die verschiedenen Altersklassen sind ungefähr gleich häufig befallen.

Das Ausmaß der Veränderungen nimmt dagegen mit zunehmender Ausreifung der Drüse, also mit zunehmendem Lebensalter zu. Am häufigsten findet sich die Dyschylie bei bakteriellen und virusbedingten Infekten, danach bei Magen-Darmerkrankungen und Stoffwechselstörungen. Daraus ergibt sich für die Ätiologie der Dyschylie, daß vorwiegend infektiös-toxische Faktoren und Störungen des intermediären Stoffwechsels mit ihrem veränderten Angebot an Bau- und Wirkstoffen verantwortlich sind.

Gemäß der oben gegebenen Definition möchten wir in den von Hamperl als Onkocyten beschriebenen Zellen, die durch eosinrotes geschwollenes Plasma und pyknotischen Zellkern charakterisiert sind, eine Form der acinären Dyschylie sehen. Die Onkocyten sind wie die acinäre Dyschylie selbst in den Tr. selten (im eigenen Untersuchungsgut 1 Fall) und nur in höheren Altersklassen zu beobachten.

Canaliculäre Dyschylie. Etwa doppelt so häufig, jedoch noch schwächer ausgebildet als die acinäre Dyschylie ist die canaliculäre, bei der wir Veränderungen des Gangepithels und des Gangsekretes unterscheiden (im eigenen Untersuchungsgut 40 Fälle). Die Befunde an den Gangepithelien entsprechen denen der Endstückzellen, so daß auf eine Darstellung verzichtet werden kann. Aber auch das Gangsekret der Tr., das nur selten und normalerweise bei HE-Färbung in Form zarter roter homogener Tropfen angetroffen werden kann, erfährt Gestaltänderungen. Bei der Dyschylie äußert sich dies durch Viscositätsänderungen, so daß reichlich schollige Sekretmassen mit unterschiedlicher Anfärbbarkeit bei Anwendung des gleichen Farbstoffes auftreten (Abb. 7). Wir möchten diesen Zustand als dyschylische Metachromasie bezeichnen (Seifert und Geiler). Im Zusammenhang damit kann es durch Abflußbehinderung des Sekretes zum Sekretstau und zur Ausbildung sackförmiger oder zylindrischer Gangerweiterung kommen. Diese *dyschylischen Cysten* finden sich in etwa $^1/_6$ jener Fälle mit Gangdyschylie und sind der Ausdruck schwerer Sekretionsstörungen. Für die Altersverteilung, den Schweregrad und die Ätiologie der canaliculären Dyschylie gilt im übrigen das bei der acinären Dyschylie Gesagte.

Zusammenfassung

An Hand systematischer pathohistologischer Untersuchungen an den Tränendrüsen von 278 Sektionsfällen der verschiedensten Altersklassen und Krankheitsgruppen werden einzelne Gebiete der im Lebensablauf sich wandelnden normalen Struktur der Tränendrüsen (*biorheutische Orthologie*) dargestellt und von pathologischen Veränderungen abgegrenzt. Im einzelnen werden bei den *Strukturänderungen des Interstitiums* Fibrose, Lipomatose und Atrophie besprochen. Die differentialdiagnostisch wichtige aber schwierige Unterscheidung der *chronischen Entzündung* vom normalen lymphadenoiden Gewebe und leukämischen Infiltraten wird erörtert. Als besondere chronische Entzündungsform mit charakteristischem Gewebsbild finden die Veränderungen der Tränendrüse beim Sjögren-Syndrom Erwähnung. Die morphologisch faßbaren Störungen der Sekretproduktion, der Sekretabgabe und des Sekrettransportes werden als *Dyschylie* zusammengefaßt.

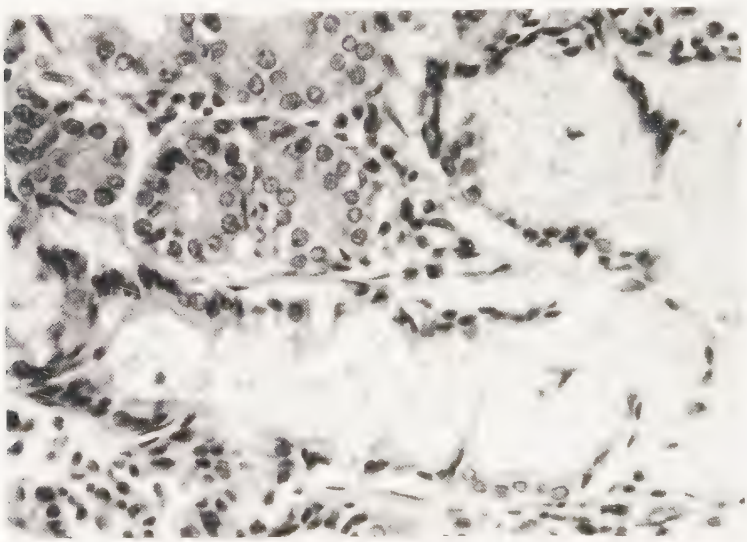


Abb. 7. S.-Nr. 1749/56. – 3jähriges Mädchen mit Mycl0se. Canaliculäre Dyschylie mit scholligem Sekret im zylindrisch erweiterten Ganglumen. (HE. Vergrößerung 126fach)

Literatur

Bautzmann, H.: Morph. Jb. **91**, 331 (1951). — Buchaly, F.: Zbl. Path. (Festschr.) **58**, 58 (1933). — Klin. Mbl. Augenheilk. **92**, 254 (1934). — Büchner, F.: Allgemeine Pathologie. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1950. Cardell, B. S., and K. J. Gurling: J. of Path. **68**, 137 (1954). — Cavazzana, P.: Anat. Anz. **94**, 257 (1943). – Ellman, P., F. P. Weber and T. E. W. Goodier: Quart. J. Med. **20**, 33 (1951). — Esser, H., F. E. Schmengler: Ärztl. Forsch. **5**,

313 (1951). — Friese, G., u. A. Linke: Dtsch. med Wschr. **1950**, 980. — Haas, E.: Virchows Arch. **320**, 264 (1951). — Herken, H.: Arch. Augenheilk. **110**, 61 (1937). — Lauber, H.: In Möllendorfs Handbuch der mikroskopischen Anat. des Menschen, Bd. III/2. Berlin: Springer 1936. — Lyon, E.: Med. Klin. **1956**, 133. — Mamoli, L.: Klin. Mbl. Augenheilk. **83**, 129 (1929). — Morgan, W. S.: New England J. Med. **251**, 5 (1954). — Morgan, W. S., and B. Castleman: Amer. J. Path. **29**, 471 (1953). — Morgan, A. D., and R. W. Raven: Brit. J. Surg. **40**, 154 (1952). — Nover, A., u. W. Müller: Graefes Arch. **154**, 42 (1953). — Radnot, M.: Bibl. ophthalm. **28**, (1939). Klin. Mbl. Augenheilk. **103**, 120 (1939). — Pathologie des Auges. Budapest: Akademie Verlag 1952. — Schmidt, J.: Arch f. Ophthalm. **145**, 381 (1942/43). — Seidel, E.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. XI/2. Berlin: Springer 1931. — Seifert, G.: Die Pathologie des kindlichen Pankreas. Leipzig: Georg Thieme 1956. — Seifert, G., u. G. Geiler: Beitr. path. Anat. **116**, 1 (1956). — Virchows Arch. **330**, 402 (1957). — Dtsch. med. Wsch. **1957**, 1415. — Sjögren, H.: Acta ophthalm. (København.) **11**, 1 (1933); **29**, 33 (1951). — Stock, W.: Pathologische Anatomie des Auges. Stuttgart: Ferdinand Enke 1939. — Vetter, J.: Arch. f. Ophthalm. **145**, 309 (1942/43).

Dr. med. Gottfried Geiler,
Pathologisches Institut der Karl-Marx-Universität, Leipzig C 1, Liebigstraße 26

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 384—390 (1957)

Aus dem Laboratorium für Neurophthalmologie (Prof. Dr. J. R. Wolter) der Abteilung für Neuropathologie (Prof. Dr. K. Scharenberg) und aus der Augenabteilung (Prof. Dr. F. B. Fralick) des Universitätskrankenhauses Ann Arbor, Michigan (USA)

Perlschnurartige Nervenfaserdegeneration im menschlichen Sehnerven*

Von

J. Reimer Wolter

Mit 6 Textabbildungen

Zusammen mit Liss haben wir kürzlich über Nervenfasern in atrophischen, menschlichen Sehnervenstümpfen berichtet, die perlschnurartige Schwellungen ihrer Markscheiden aufweisen[4]. Seitdem wurde dem Auftreten dieser eigenartigen Nervenfaserveränderungen besondere Aufmerksamkeit gewidmet, und in dem vorliegenden Bericht soll auf dieses histologische Phänomen näher eingegangen werden. Liss hat gleichzeitig entsprechende Veränderungen im atrophischen Bulbus olfactorius des Menschen studiert und über seine Befunde an anderer Stelle beberichtet[2].

Material und Methodik

Für die vorliegende Demonstration wurde ein Fall von ausgeprägter Sehnervenatrophie ausgewählt. Dieselbe entwickelte sich bei der 52jährigen Patientin S. O. im Mai 1955 in beiden Augen als Folge von Wegeners Granulomatose (Granuloma gangraenescens, rhinogenes Granulom oder in der englischen Literatur auch „lethal midline granuloma" — vergl. Cutler und Blatt[1]). Im Verlauf dieses Leidens hatte eine fortschreitende Granulombildung, die im Nasenbereich begann und beide Orbitae beteiligte beiderseits zur Erblindung durch primäre Opticusatrophie geführt. Die Granulomatose heilte unter Cortison und ACTH-Behandlung in der hiesigen Klinik aus. Die völlig blinde Patientin starb jedoch im Mai 1957 an einem Myokardinfarkt.

Bei der Sektion konnte das linke Auge mit dem zugehörigen Sehnerven entnommen und in Bromformalin fixiert werden. Der bulbus wurde in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Der Sehnerv, der deutlich dünner war als normal, wurde auf dem Gefriermikrotom geschnitten und die Gefrierschnitte nach den Silberkarbonatmethoden von del Rio Hortega[3] zur Darstellung der Nervenfasern und der Glia behandelt.

Alle vorgelegten Abbildungen sind unretouchierte Mikrophotogramme.

* Mit der Unterstützung des U. S. Department of Public Health, Education, and Welfare, Grand No. B-475-C3.

Histologische Befunde

Nach Größe und Form war das linke Auge der Patientin S. O. normal. Die Linse war klar und der Glaskörper von normaler Konsistenz. Hornhaut, Iris, Ciliarkörper, Sklera und Aderhaut waren normal. Das Pigmentepithel der Netzhaut zeigte degenerative Veränderungen und Bildung von hyalinen Drusen. Bei der Untersuchung der Netzhaut fiel auf, daß in der Ganglienzellschicht nur vereinzelte Ganglienzellen erhalten waren. Und auch diese erhaltenen Zellen zeigten deutlich Atrophie und befanden sich in verschiedenen Stadien des Zusammenbruches. Die Astroglia der Ganglienzellschicht zeigte deutlich Proliferation und Narbenbildung. Außerdem war die Nervenfaserschicht stark atrophisch und und zeigte ebenfalls eine deutliche Gliose. Überall in der Netzhautperipherie fanden sich ausgedehnte cystoide Degenerationen. Die übrigen Netzhautschichten waren ohne deutliche Veränderungen. Im Bereich der Papille fand sich eine starke Atrophie der Nervenfaserschicht und der Nervenbündel auf ihrem Weg in den Sehnerven. Die Bindegewebs- und Gliastrukturen der Papille waren deutlich vermehrt. Granulationsgewebe wurde weder im Auge noch im Sehnerven gefunden.

Der Sehnerv (intraorbitaler Teil) war hochgradig atrophisch. Nur relativ wenige Nervenfasern waren erhalten. Dieselben waren sehr unterschiedlich in ihrem Kaliber und vertraten praktisch alle Faserdicken, die auch im normalen Sehnerven gesehen werden. Die Nerven zeigten aber eine deutliche Unregelmäßigkeit in ihrem Kaliber. Als besonders auffallenden Befund sah man an allen Nervenfasern dieses atrophischen Sehnerven eigenartige perlschnurartige Schwellungen der Markscheiden. Diese Schwellungen erscheinen aus normaler Markscheidensubstanz aufgebaut. Sie nahmen keinen Fettfarbstoff an und waren im Gegensatz zu Neurosekreten „Gomori"-negativ. Die Schwellungen waren in unregelmäßigen Abständen an den Neuriten zu beobachten, waren verschieden groß und es ließ sich neben diesen lokalen, perlartigen Schwellungen auch eine gewisse allgemeine Markscheidenschwellung an den meisten Nervenfasern beobachten (Abb. 1—3). Regelmäßig wiesen die Nervenfasern im Bereich der Markscheidenschwellungen ebenfalls eine leichte Verdickung und Unregelmäßigkeit der Axone auf (Abb. 2 und 3).

Während die ersten drei Abbildungen die Nervenfasern dieses atrophischen Sehnerven darstellen und von der Astroglia nur die Zellkerne erkennen lassen, zeigt Abb. 4 das Resultat der Astrogliatechnik an einem Parallelschnitt desselben Falles. Ein dichtes Gewirr hypertrophischer Astrocyten mit langen Zellfortsätzen (Gliafasern) umgibt die wenigen überlebenden Nervenfasern.

Abb. 5 zeigt bei schwacher Vergrößerung einen Querschnitt durch den intraorbitalen Teil des Sehnerven von S. O. Die Atrophie der

Abb. 1. Eine Anzahl von Nervenfasern mit perlschnurartiger Degeneration aus dem atrophischen Sehnerven von S. O. — Hortega-Methode, Mikrophotogramm, Vergrößerung 500 ×

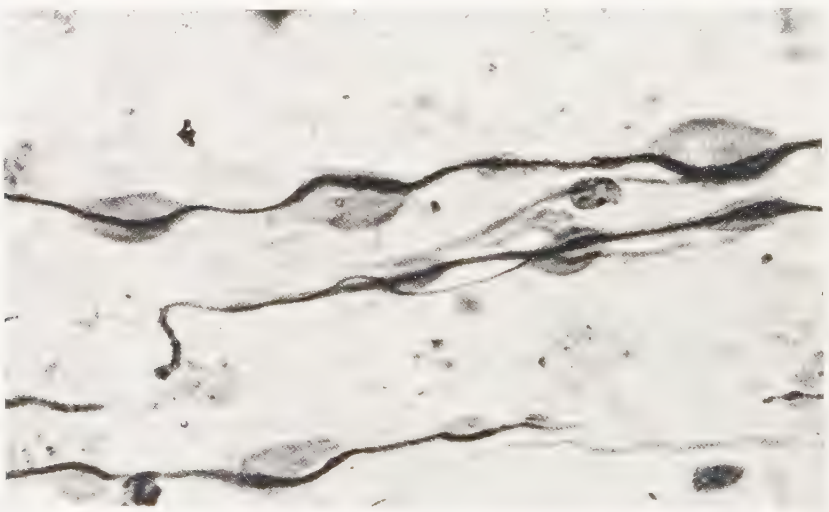


Abb. 2. Nervenfasern mit perlschnurartiger Degeneration aus dem atrophischen Sehnerven von S. O. bei starker Vergrößerung. Die Axone erscheinen schwarz und sind im Bereich der grau erscheinenden Markscheidenschwellungen leicht unregelmäßig und verdickt. Hortega-Methode, Mikrophotogramm, Vergrößerung 1000

Sehnervenfaserbündel und die Vermehrung der Piastrukturen (Septen) und der Astroglia sind erkennbar.

Erörterung

Klinischer Verlauf und pathologischer Befund im vorliegenden Falle lassen folgern, daß das rhinogene Granulom wahrscheinlich durch Kom-

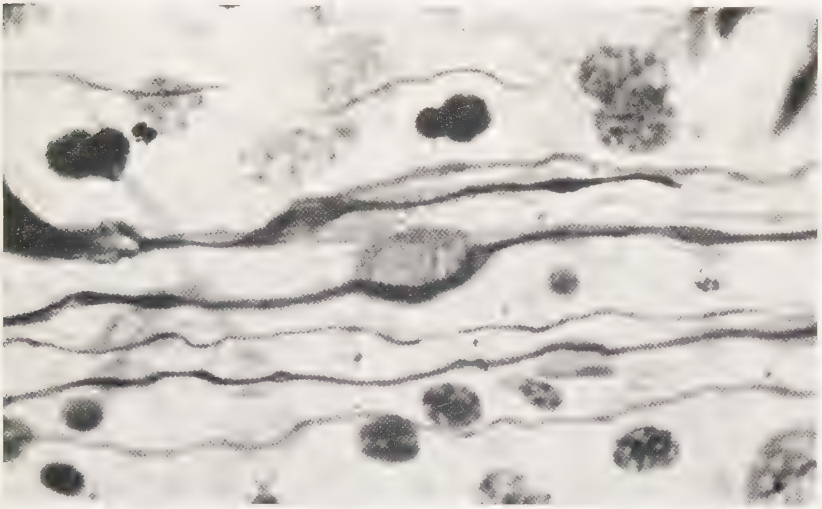


Abb. 3. Nervenfasern verschiedenen Kalibers mit perlschnurartiger Degeneration aus dem atrophischen Sehnerven von S. O. Die Markscheidenschwellungen an den feinen Nervenfasern sind nur ganz leicht imprägniert und im Bild kaum zu erkennen. — Hortega-Methode. Mikrophotogramm, Vergrößerung 1000

Abb. 4. Hypertrophische Astroglia des atrophischen Sehnerven von S. O. in einem Parallelschnitt zu den für Abb. 1—3 verwandten Schnitten. — Hortega-Methode. Mikrophotographie, Vergrößerung 600

pression des intraorbitalen Teiles zur Atrophie des Sehnerven geführt hat. In dem schwer geschädigten Sehnerven blieben nur relativ wenige Nervenfasern erhalten, nachdem sich das Granulom unter der Steroidbehandlung zurückgebildet hatte. Proliferierende Astroglia ersetzte durch

Narbenbildung die zerstörten Nervenfasern. Die Atrophie der Ganglienzellschicht der Netzhaut in diesem Falle ist durch sekundäre, retrograde Degeneration zu erklären, die aufgetreten ist, nachdem die zugehörigen zentripetalen Neuriten im Sehnerven unterbrochen wurden.

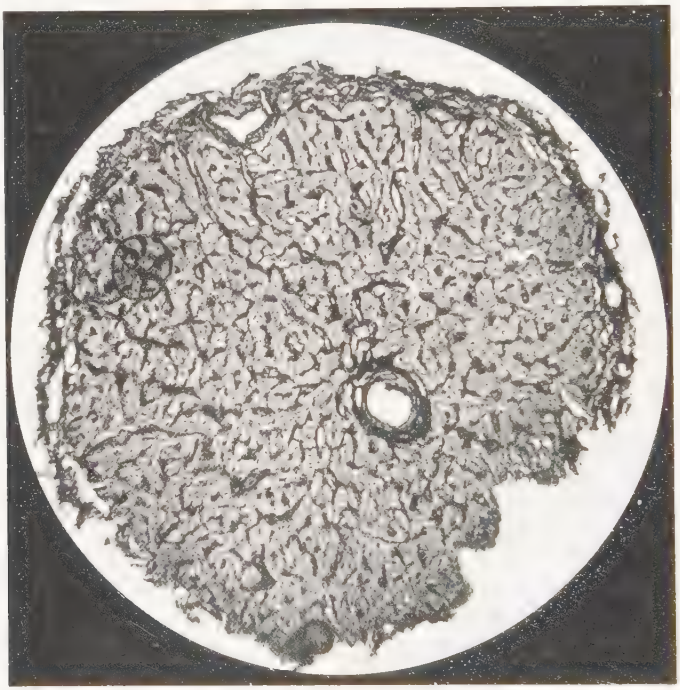


Abb. 5. Querschnitt durch den atrophischen Sehnerven von S. O. kurz hinter dem Bulbus. Die Vermehrung von Bindegewebssepten und Astroglia und die Atrophie der Nervenbündel sind zu erkennen. — Hortega-Methode. Mikrophotographie. Vergrößerung 60

Wir wissen von früheren Studien[1], daß im Gegensatz dazu an zentrifugalen Fasern des menschlichen Sehnerven sogar bis zu 16 Jahren nach Verlust des zugehörigen Auges keine nachweisbare retrograde Degeneration auftritt. Diese Tatsache zusammen mit dem Befund, daß in dem hier behandelten Falle eine fast vollständige Degeneration der Ganglienzellen der Ganglienzellschicht der Retina und völlige Erblindung vorlagen, weist darauf hin, daß die Mehrzahl der in diesem atrophischen Sehnerven gefundenen Fasern zentrifugale Nerven darstellen müssen. An diesen Fasern fanden sich die eigenartigen Schwellungen der Markscheiden, die mit Schwellungen des Axons in demselben Bereich verbunden waren

Ebenso wie Liss[2] sind wir zu der Ansicht gekommen, daß es sich bei diesen perlschnurartigen Nervenschwellungen des Sehnerven und des Bulbus olfactorius, die besonders die Markscheiden aber auch die Axone beteiligen, um einen pathologischen Befund handelt. Im Sehnerven wird diese Veränderung grundsätzlich gefunden, wenn eine fortgeschrittene Atrophie oder ein völliger Verlust der Retina vorliegen. Diese Situation bedeutet klinisch immer des Vorliegen einer mehr oder weniger

Abb. 6. Marklose Nervenfaser des Stromas der Kaninchenhornhaut im Anfangsstadium der Degeneration bei experimenteller Keratitis. Die spindelförmigen Schwellungen sind durch lokale Quellung des Axons selbst bedingt. — Hortega-Methode, Mikrophotographie, Vergrößerung 800 ·

ausgeprägten Opticusatrophie. Dabei scheint ein geringer Schaden der Netzhaut mit dem Auftreten von perlschnurartigen Schwellungen an nur einem Teil der Sehnervenfasern verbunden zu sein. Bei Verlust des Auges oder bei völliger Degeneration der inneren Netzhautschichten dagegen weisen alle überlebenden Fasern die genannte Veränderung auf. Den vorliegenden Fall ordnen wir der letztgenannten Gruppe zu.

Das geschilderte Verhältnis vom Grad der Degeneration der Netzhaut zum Auftreten der Nervenfaserschwellungen im atrophischen Sehnerven deutet wiederum darauf hin, daß es sich bei den Fasern, an denen solche Schwellungen entstehen, um die zentrifugalen Elemente handelt. Doch können wir nicht beweisen, daß diese Bildungen *nur* an zentrifugalen und nie an zentripetalen Nervenfasern auftreten, da wir die beiden Faserarten bisher nur unter besonderen Bedingungen voneinander unterscheiden können[4–6].

Es liegt nahe, daran zu denken, daß die perlschnurartigen Schwellungen der Sehnervenfasern das Resultat einer langdauernden Nervenfaserinaktivität sein könnten. Dabei müßte man sich vorstellen, daß in der Markscheide Substanzen aufgestapelt werden, die normalerweise von den funktionierenden Neuriten verbraucht werden. Die Schwellungen des Axons selbst jedoch, die im Bereich dieser Markscheidenschwellungen gefunden werden, sind ohne Zweifel als regelrechter Schaden des Axons und als Anfangsstadium von Nervendegeneration aufzufassen.

Es muß hier betont werden, daß Markscheidenschwellungen geringen Grades allein — ohne Beteiligung des Axons — an den Sehnervenfasern normaler menschlicher Augen sehr oft gefunden werden. Dieselben können daher als physiologisch angesehen werden. Sobald dagegen Schwellungen und Konturverlust der Axone markhaltiger Nerven gefunden wird, handelt es sich immer um einen pathologischen Befund. Ebenso wichtig ist es, ähnliche perlschnurartige Schwellungen markloser Nervenfasern von dem hier geschilderten Befund zu unterscheiden. Für die letztgenannte Veränderung gibt Abb. 6 ein typisches Beispiel. Diese feine Nervenfaser aus dem Stroma der Kaninchenhornhaut besitzt keine Markscheide, und die Schwellungen betreffen das Axon selbst. Der vorliegende Befund in der Kaninchenhornhaut ist als Anfangsstadium der Degeneration dieses feinen Nerven aufzufassen. Es ist jedoch bisher nicht bekannt, ob solche Veränderungen markloser Nerven unter allen Umständen pathologisch sind.

Bei den in dieser Arbeit beschriebenen perlschnurartigen Schwellungen von Sehnervenfasern, die außer den Markscheiden auch die Axone beteiligen, handelt es sich ohne Zweifel um eine besondere Art von Nervenfaserdegeneration. Dieselbe kann vielleicht als Resultat der langdauernden Nervenfaserinaktivität betrachtet werden. In der Literatur fanden wir keinen Hinweis, daß diese Art von Nervenfaserveränderung schon vorher beobachtet wurde. Daher sollten weitere Studien der Bedeutung dieses interessanten Befundes gewidmet werden.

Zusammenfassung

An einem Falle von Opticusatrophie wird der neue histo-pathologische Befund perlschnurartiger Sehnervenfaserdegeneration beschrieben und diskutiert.

Literatur

[1] Cutler, W. M., and I. M. Blatt: Amer. J. Ophthalm. **42**, 21 (1956). — [2] Liss, L.: Ann. of Otol. (im Druck). — [3] Scharenberg, K., u. W. Zeman: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **188**, 430 (1952). — [4] Wolter, J. R., u. L. Liss: Graefes Arch. **158**, 1 (1956). — [5] Wolter, J. R.: Grafes Arch. **158**, 235 (1956). — [6] Wolter, J. R.: Amer. J. Ophthalm. **44** (No 4 Part II), 48 (1957).

Prof. Dr. J. Reimer Wolter,
University Hospital, 1313 E. Ann Street, Ann Arbor, Michigan (USA)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 391—395 (1957)

Aus der I. Universitäts-Augenklinik (Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)
und der Augenabteilung des Paracelsus-Institutes, Bad Hall (O.-Ö.)
(Vorstand: Prof. Dr. A. Pillat)

Ein neues Iontophoresegerät zur Anreicherung des Auges mit Jod *

Von

F. Trichtel

Mit 1 Textabbildung

Auf eine experimentell erfaßbare Überlegenheit der Iontophorese gegenüber anderen Applikationsarten wurde bereits in zahlreichen Berichten hingewiesen. (Frankenhäuser 1906, Leduc 1907, Wirtz 1908, Birkhäuser 1921, Cantonnet 1927, Morisot 1928, van Heuwen 1930, Asaoka 1931, Watanabe 1935, Brecher 1936, Erlanger 1936, Karbowski 1939, Klein 1940, Fleming 1943, von Sallmann 1947, Selinger 1947, Dyson 1949, Klinowski 1949, Swan 1949, Barth 1950, Witmer 1951, u. a.)

Nachdem bei der Iontophorese der Stromdurchgang durch Membranen und Gewebe durch die Wanderung von Ionen zustande kommt und der Strom andererseits mittels präziser Instrumente meßbar ist, ergibt sich mit Hilfe des Faradayschen Gesetzes eine eindeutige Aussage über die Quantität der lokal in einem bestimmten Organ bzw. Körperteil eingebrachten Wirkstoffe (Schnyder 1919). Weiterhin bekannt und von Vorteil ist, daß es durch entsprechende Zusammensetzung des Elektrolyten mit dieser Applikationsmethode ebenfalls möglich ist, verschiedene Ionenarten gleichzeitig in jeder gewünschten Kombination und Quantität lokal anzureichern. Bisher wenig beachtet hingegen ist der Umstand, daß es bei Stromdurchgang durch biologische Substanzen zu elektroendosmotischen und galvanischen Erscheinungen kommt. Sicherlich kommt aber neben der Ionenwanderung auch diesen Faktoren eine nicht unwesentliche Bedeutung zu.

Aus dem Bestreben die in Bad Hall, Oberösterreich, übliche kurmäßige Jodtherapie zu verbessern und zu erweitern und aus der Erkenntnis heraus, daß das vorliegende Kurmittel einen ausgezeichneten Elektrolyten darstellt, wurden in dieser Richtung experimentelle Untersuchungen durchgeführt.

* Für die konstruktive Entwicklung der beschriebenen Apparatur sowie für die freundliche Hilfe und Beratung sei Herrn Ing. E. Wühl, Elektrophysikalisches Labor, Bad Hall, Oberösterreich, an dieser Stelle herzlichst gedankt.

So konnte Pommer 1956 mit Radiojod bei Iontophorese mit ungepufferten Jodlösungen und ruhenden Elektrolyten eine von der Einwirkungszeit abhängige Konzentrationspolarisation feststellen. Vergleiche der Jodverteilung in den einzelnen Augengeweben (Pommer, Trichtel 1956) zeigten gegenüber der zeitlich unabhängigen prozentuellen Jodverteilung nach intravenöser Injektion, eine von der ersten zur zweiten Stunde nach der Iontophorese zunehmende Verschiebung der Jodkonzentration von den vorderen zu den hinteren und tiefen Augenabschnitten. Eine von einzelnen Autoren geübte Iontophoresebehandlung durch die geschlossenen Lider, mußte mittels Indikatortechnik bezüglich der therapeutisch erwünschten Ionenanreicherung im Auge als ungeeignet befunden werden (Trichtel, Schenk 1957). Die bei solchen Behandlungen beobachteten therapeutischen Erfolge dürften vorwiegend durch die bekannte hyperämisierende, resorbierende und bactericide Wirkung des galvanischen Stromes bedingt sein.

Durch die in Bad Hall übliche Besprühungstherapie der Hornhaut sowie aus experimentellen Untersuchungen (Pillat 1954) konnten ebenfalls wertvolle Erfahrungen für die Temperierung der Iontophoreselösung gewonnen werden.

Nachdem wesentliche, richtunggebende Fragen geklärt waren, wurden die bisher angegebenen Methoden auf ihre Brauchbarkeit für Reihenbehandlungen, wie sie im Kurbetrieb erforderlich sind, untersucht. Da sich diese aber für unsere Zwecke als viel zu umständlich und zeitraubend erwiesen, mußte versucht werden, eine konstruktive Lösung für die gestellten Forderungen zu finden.

An diese Apparatur mußten folgende Forderungen gestellt werden:

1. Größtmögliche Sicherheit und Schutz des Auges gegenüber elektrischen, chemischen und thermischen Schädigungen. Außerdem möglichst große Sicherheit gegen Bedienungsfehler bei Verwendung ärztlich nicht vorgeschulten Personals.

2. Einfachheit in der Bedienung bei geringem Zeitaufwand und größtmöglicher Bequemlichkeit des Patienten, zur Gewährleistung einer klaglosen Durchführung der erforderlichen Reihenbehandlung.

3. Möglichkeit der Kombination von iontophoretischen und thermischen therapeutischen Wirkungen.

Unter Berücksichtigung dieser Punkte hat sich als Ergebnis unserer Entwicklungsarbeit folgende konstruktive Lösung als am besten geeignet erwiesen.

Äußerlich wurde dem Apparat eine gefällige Pultform gegeben, wobei zwei starken Wandfüßen ein kastenförmiger Aufsatz zur Aufnahme der Schalt- und Meßgeräte sowie ein Emailabflußbecken aufgesetzt wurden. Die erforderliche höchste Sicherheit wurde durch einen Schutztransformator 220/20 V und durch Unterbringung des 220 V-Teiles der Apparatur in einem separaten Zusatzgerät erfüllt. Durch zusätzliche Schutzerdung des Netzes und der Metallteile des Apparates und An-

bringung eines Berührungsschutzrelais werden Patient und Bedienung vom Netzstromkreis ferngehalten. Zur Vermeidung der besonders am Auge auftretenden unangenehmen Sensationen bei plötzlichem Ein- und Ausschalten des Stromes wurde im intophoretischen Stromkreis eine kapazitive Verzögerungskette eingeschaltet, welche ein Ein- und Ausschleichen des Stromes in einem Zeitraum von 2—5 sec gewährleistet.

Zur Herstellung eines einwandfreien homogenen elektrischen Feldes sowie zur Vermeidung von Schädigungen des Auges durch Strommarken bzw. durch Verätzung bei p_H-Änderungen im Elektrolyten, wurden elektrochemisch indifferente Platinelektroden in 20 cm Entfernung des Auges angebracht. Eine ständige Erneuerung des Elektrolyten während der Behandlung durch geringen Zu- und Abfluß gewährleistet überdies eine gleichmäßige Temperatur der Lösung und sichert deren Neutralität.

Durch eine elektromagnetische Niveauhalteeinrichtung wurde auch bei Verwendung eines größeren Elektrolytbehälters ein gleichbleibender geringer hydrostatischer Druck und dadurch die Steuerung der Durchflußmenge erreicht. Die Möglichkeit, schon ehe der Patient seine Behandlung beginnt, jede gewünschte Temperatur und Stromstärke durch Widerstandsvergleichsmessungen einzustellen, sichert und erleichtert die Bedienung wesentlich. Das Einhalten der vorgewählten Temperatur wird durch automatische Feinregelung von $\pm 1^0$ C gewährleistet.

Die, als Hebelschalter konstruierten indifferenten Handelektroden setzen den Patienten in die Lage, den iontophoretischen Stromkreis auch eventuell während der Therapiezeit auszuschalten. Durch eine Schaltuhr ist Vorsorge getroffen, daß nach Ablauf der gewünschten Einwirkungszeit der Strom 5 sec vor Ertönen eines Signales über die Verzögerungskette ausgeschaltet wird.

In sitzender, bequemer Körperhaltung stützt der Patient mit leicht gebeugtem Oberkörper den Kopf auf die gefederten Tubusarme, wobei der Durchfluß des Elektrolyten freigegeben wird und die Augenbadewannen gefüllt werden. Die durch ein Kugelgelenk in allen Richtungen beweglichen Augenbadewannen aus weichem, indifferenten Gummi, stellen in ihrer Form den Abdruck eines groben Durchschnittes der Orbitaform dar.

Durch ihre Verstellbarkeit sowie durch leichten Federdruck von unten und von der Seite her wird eine gute Anpassung der wechselbaren, desinfizierbaren Schaumgummiauflagen erreicht. Diese Anordnung ermöglicht es, einen direkten Kontakt des Auges mit dem Elektrolyten und dadurch einen optimalen Wärme- und Ionenübertritt zu gewährleisten.

Die übersichtliche Anordnung von Signallampen und Kontrollinstrumenten erlaubt während der Behandlung eine rasche und sichere Überwachung der Funktion des Apparates. Auf die Kombination von elektrophoretischen und thermischen therapeutischen Wirkungen wurde bei der Konstruktion der Apparatur im besonderen Maße Rücksicht genommen.

Mit Hilfe eines elektrischen Fernthermometers und eines, diesem angeschlossenen, präzisen Feinreglers kann dem, während der Behandlung durchfließenden Elektrolyten jede vorgeschriebene Temperatur gegeben werden. Durch die Einhaltung der physiologischen Temperatur der Hornhaut von 32^0 C wird jede unangenehme Sensation am Auge vermieden und dadurch das Offenhalten des Auges als angenehm empfunden.

Eine unter Umständen therapeutisch erwünschte stärkere Erwärmung bzw. Abkühlung des Elektrolyten (in den Grenzen von Außentemperatur bis 50^0 C) ist durch Vorwahl und dem Temperaturregler rasch erreichbar. Bei Patientenwechsel können rasch gewünschte Temperaturänderungen durch Betätigung der angeschlossenen Handpumpe erzielt werden. Dadurch ist es möglich, den von der Vor-

behandlung zu heißem Elektrolyten rasch wegzuschaffen und die Intervalle zwischen 2 Behandlungen auf ein Minimum herabzusetzen.

Diese als Ophtalmo-Elphorsan II bezeichnete Apparatur hat sich im versuchsweisen Betrieb bei über 4000 Einzelbehandlungen ausgezeichnet bewährt.

Abb. 1. Ophthalmo-Elphorsan II-Gerät. Gesamtansicht während der Behandlung. Im Vordergrund links oben das Zusatzgerät zur Unterbringung des Netzstromanteiles der Apparatur. Dahinter der Schaltkasten mit den Meßinstrumenten und Signallampen. Die Patientin hat vor dem Gerät Platz genommen. Nach Einstellen der an gefederten Tubusarmen über einem Abflußbecken befindlichen Augenbadewannen wird durch leichten Druck des Kopfes nach unten der Zufluß des entsprechend vorgewärmten Elektrolyten freigegeben. Beide Augen werden nun von der Trägerflüssigkeit umspült und durch Betätigen der als Hebelschalter ausgebildeten Handelektroden wird der Stromkreis geschlossen

Bei einer Behandlungszeit von durchschnittlich 15 min konnten täglich bis zu 40 Patienten einer Iontophoresebehandlung zugeführt werden. Als Kurmittel stand eine 1,04% verdünnte Jodsolekonzentratlösung zur Verfügung. Bei Stromstärken bis zu 1 mA traten keinerlei unangenehme Erscheinungen auf. Bei entsprechender Erwärmung des Elektrolyten zwischen 32 und 42° C war es ein leichtes, während der Behandlung die Augen geöffnet zu halten. Auch zur Herabsetzung der ansonsten bei Iontophorese auftretenden leichten galvanischen Sensationen erwies sich die Erwärmung der Lösung als sehr günstig.

Über therapeutische Erfolge kann derzeit noch nicht abschließend berichtet werden. Die bisher gesehenen Ergebnisse im Rahmen der Kurbehandlung lassen jedoch bei chronisch entzündlichen Erkrankungen

sowie bei degenerativen Veränderungen des Augenhintergrundes günstige Erfolge erwarten.

Zusammenfassung

Zur Verbesserung und Erweiterung der lokalen Jodtherapie am Auge wurde eine neuartige Iontophoreseapparatur, welche jede therapeutischen erwünschte Kombination von thermischen und iontophoretischen Wirkungen zuläßt, entwickelt.

Dieses Gerät erscheint durch seine zweckmäßige Konstruktion sowie durch seine leichte und sichere Bedienung für die, in einem Kurbetrieb erforderliche Reihenbehandlung besonders geeignet. Durch lokale Wärmeeinwirkung und erhöhte Jodzufuhr wurden die besten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung chronisch entzündlicher und degenerativer Erkrankungen des Auges geschaffen. Diese Art der Jodtherapie hat sich den bisher im Kurbetrieb angewandten Behandlungsmethoden überlegen gezeigt.

(Dieser Apparat, Ophthalmo-Elphorsan II, wurde im elektrophysikalischen Institut Ing. E. Wühl, Bad Hall, Oberösterreich, erzeugt.)

Literatur

Asaoka, T.: Acta Soc. ophthalm. jap. **35**, 253 (1931). — Barth, J.: Ophthalmologica (Basel) **120**, 97 (1950). — Birkhäuser, R.: Klin Mbl. Augenheilk. **67**, 536 (1921). — Brecher, J.: Klin. Mbl. Augenheilk. **97**, 399 (1936). — Cantonnet, A. L.: L'ionisation de l'oeil Technique Resultats, Bd. VI. Paris: Norbert Maloine 1927. — Dyson, C.: Arch. of Ophthalm. **42**, 4, 416 (1949). — Erlanger, G.: Brit. J. Ophthalm. **20**, 213 (1936). — Fleming, N.: Brit. J. Ophthalm. **27**, 354 (1943). — Frankenhäuser, F.: Z. exper. Path. u. Ther. **1906** (III), 331. — Heuwen, J. A. van: Neederl. Tijdschr. Geneesk. **1930 II**, 47, 10. — Karbowski, M.: Ophthalmologica (Basel) **97**, 166 (1939). — Klein, M.: Treatment (Iontophoresis). In F. Ridley u. A. Sorsby: Modern Trends in Ophthalmology, S. 511. London: Butterworth & Co. 1940. — Klinowski, C.: Klin. oczna **19**, 383 (1949). — Leduc, St.: Die Ionen- oder elektrolytische Therapie. Leipzig 1907. — Morisot, M.: Klin. Ophthalm. **16**, (1928). — Pillat, A.: Arch. physik. Ther. **6**, 176 (1954). — Pommer, H.: Graefes Arch. **157**, 522 (1956). — Pommer, H., u. F. Trichtel: Graefes Arch. **158**, 81 (1956). — Sallmann, L. v.: Amer. J. Ophthalm. Soc. **45**, 570 (1947). — Schnyder, W.: Klin. Mbl. Augenheilk. **63**, 433 (1919). — Selinger, E.: Arch. of Ophthalm. **38**, 5 (1947). — Swan, K. C.: Arch. of Ophthalm. **41**, 255 (1949). — Trichtel, F., u. H. Schenk: Graefes Arch. (in Druck). — Watanabe, J.: Acta Soc. ophthalm. jap. **39**, 1261 (1935). — Wirtz, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. **46**, 547 (1908). — Witmer, R.: Ophthalmologica (Basel) **121**, 79 (1951).

Dr. F. Trichtel.
Wien IX (Österr.), I. Augenklinik der Universität, Alserstr. 4

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 396—410 (1957)

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)

Die Lichtreaktion der Pupille als Regelvorgang

Von

A. Bleichert

Mit 7 Textabbildungen

In den letzten Jahrzehnten hat sich in der Biologie und Medizin immer mehr eine neue Betrachtungsweise in den Vordergrund geschoben, die den Begriff des „biologischen Reglers" an die Stelle der alten Reflexlehre setzt. Es handelt sich hierbei keineswegs nur um eine Frage der Terminologie, wie man bei oberflächlicher Betrachtung meinen könnte, sondern um eine wesentliche Vertiefung unserer Kenntnisse über den Ablauf der Lebensfunktionen: an Stelle der offenen Kausalkette von Ursache und Wirkung der alten Reflexlehre lehrt die neue Anschauung Funktionskreise, also geschlossene Kausalketten, im Lebensgeschehen erkennen. Erstmalig wurden diese Zusammenhänge von R. Wagner (1) bei der Untersuchung der Zusammenarbeit antagonistischer Muskeln erkannt und als selbsttätiger Regelvorgang beschrieben[1]. Der grundsätzliche Aufbau solcher Funktionskreise gleicht bis in Einzelheiten den in der Technik üblichen Einrichtungen zur selbsttätigen Konstanthaltung einer Betriebsgröße, den sog. Reglern. Aus diesem Grunde hat es sich in den biologischen Wissenschaften eingebürgert, die in der Technik eingeführte Nomenklatur teilweise auch auf die biologischen Regler anzuwenden. Eine ausführliche Darstellung dieser Probleme hat R. Wagner (2) in einer Monographie gegeben, es soll deshalb hier nur das Nötige zum Verständnis des Folgenden beschrieben werden.

In der Technik wird als „Regler" eine Einrichtung definiert, die imstande ist, eine Zustandsgröße (die Regelgröße) auf einem bestimmten Wert zu halten, indem sie diese Größe laufend durch eine Meßeinrichtung (den Fühler) kontrolliert und bei Abweichungen der Zustandsgröße (Istwert), die durch eine Störgröße verursacht werden, von dem gewünschten Wert, dem sog. Sollwert, entsprechende Regeleingriffe vornimmt. Der Ort, wo dies geschieht, heißt Regelstrecke. Soll der Regler eine Zustandsgröße auf einen konstanten Wert einregeln, so spricht man von einem Halteregler. Nimmt der Fühler selbst den Regeleingriff am sog. Stellglied vor, dann handelt es sich um unmittelbare Regelung — so

[1] Die historische Entwicklung der Erforschung biologischer Regelkreise wurde kürzlich von H. Kment dargestellt.

z. B. wenn die Bewegung des Fliehkraftreglers (— Fühler des Drehzahlreglers) an der Dampfmaschine durch ein Gestänge direkt die Ventilverstellung betätigt. Wird dagegen die Meldung des Fühlers erst einer weiteren Einrichtung, dem sog. Stellmotor, zugeführt, der dann den Eingriff am Stellglied vornimmt, so liegt mittelbare Regelung vor. In allen Fällen besteht eine geschlossene Kausalkette, die eine bestimmte Wirkungsrichtung besitzt. Die physikalische Größe, die jedem Glied des Regelkreises zugeführt wird, nennt man „Eingangsgröße", die von dem Glied verarbeitete und weitergegebene Größe heißt „Ausgangsgröße". Beide haben im allgemeinen verschiedene physikalische Dimensionen, so kann die Eingangsgröße am Fühler z. B. eine Temperatur sein, die Ausgangsgröße ein Druck. Würde man in dem obigen Beispiel die Ventilverstellung an der Dampfmaschine nicht durch die Meldungen des Fühlers führen, sondern z. B. der jeweiligen Belastung der Dampfmaschine anpassen, dann läge keine geschlossene Kausalkette mehr vor, denn der Eingriff am Ventil würde nicht wieder auf Fühler und Stellglied zurückwirken. In einem solchen Falle spricht man in der Technik von Steuerung.

Es gibt nun in der Technik grundsätzlich zwei Arten von Reglern, die sich durch ihr Zeitverhalten unterscheiden: proportionalwirkende Regler (P-Regler) und integralwirkende Regler (I-Regler). Beim P-Regler ist die Verstellung des Stellgliedes proportional der Abweichung des Istwertes vom Sollwert, beim I-Regler erfolgt die Verstellung des Stellgliedes mit einer Geschwindigkeit, die proportional der Abweichung des Istwertes vom Sollwert ist, die jeweilige Stellung des Stellgliedes ist also das zeitliche Integral über die Regelgröße. In beiden Fällen kann man den Proportionalitätsfaktor, der für die Regelgenauigkeit bzw. für die Einstellgeschwindigkeit verantwortlich ist, nicht beliebig groß machen, da sonst nach Einwirken einer Störgröße der Regelvorgang nicht mehr mit Dekrement einschwingt, sondern die Regelschwankungen anschwellen und der Regelvorgang instabil wird. Man kann aber den Fühler noch besonders gestalten, so daß er nicht nur die Abweichung des Istwertes vom Sollwert mißt, sondern auch noch die Geschwindigkeit der Abweichung, also den zeitlichen Differentialquotienten, und als Signal an das Stellglied weitergibt. Man spricht in diesem Fall von PD bzw. ID-Reglern. Mit dieser Maßnahme erreicht man in vielen Fällen eine Erhöhung der dynamischen Stabilität, da ein solcher Regler mit der gleichen Wahrscheinlichkeit richtig in die Zukunft extrapoliert, wie eine ansteigende Kurve weiter ansteigt, d. h. also immer dann richtig, wenn die Abweichung der Regelgröße vom Sollwert eine stetige Funktion der Zeit ist.

In der Biologie scheint das Schema des PD-Reglers eine überragende Rolle zu spielen. Ein solcher Regler ist nun nicht in der Lage, eine Störung

vollständig zu beseitigen, denn es muß noch immer eine, wenn auch sehr kleine, Abweichung vom Sollwert übrigbleiben, die das Stellglied in der richtigen Auslenkung festhält. Diese bleibende Abweichung des Istwertes vom Sollwert beim P-Regler nennt man in der Technik „Ungleichförmigkeitsgrad". In der Biologie hat sich dafür die Bezeichnung „Restreiz" eingebürgert [R. Wagner (1)].

Zur Untersuchung von Reglern verwendet der Techniker 3 Verfahren, nämlich 1. die Differentialgleichung zwischen Eingangs- und Ausgangsgröße, 2. die Übergangsfunktion und 3. den Frequenzgang. Das 1. Verfahren setzt genaue quantitative Kenntnisse von Ursache und Wirkung in den einzelnen Gliedern des Regelkreises voraus, die wohl in der Biologie kaum irgendwo vorhanden sind und scheidet deshalb praktisch für den Biologen aus. Die beiden anderen Verfahren sind experimentelle Verfahren, wobei bei der Übergangsfunktion die Eingangsgröße plötzlich um einen bestimmten Betrag verstellt wird und das Verhalten der Ausgangsgröße registriert wird, während beim Frequenzgang die Eingangsgröße in sinusförmige Schwingungen verschiedener Frequenzen versetzt wird und das Verhalten der Ausgangsgröße nach Amplitude und Phasenwinkel untersucht wird[1]. Alle diese Verfahren lassen sich ebenso am geschlossenen wie am aufgetrennten „Regelkreis" (wobei die Rückkoppelung an einer beliebigen Stelle, z. B. zwischen Stellglied und Regelstrecke unterbrochen wird) als auch am einzelnen Glied des Regelkreises (Regelstrecke, Fühler, Stellmotor, Stellglied) anwenden. Obwohl die Aufgaben des Technikers und des Biologen, die sich mit Regelproblemen beschäftigen, grundsätzlich verschieden sind, bedienen sich doch beide der gleichen Methoden. Der Techniker, der die Aufgabe hat, eine Betriebsgröße konstant zu halten, muß einen zu der jeweiligen Regelstrecke passenden Regler finden, der den Ansprüchen an Regelgenauigkeit und dynamische Stabilität genügt. Er muß also sowohl die Eigenschaften der Regelstrecke wie auch die der einzelnen Glieder seines Reglers kennen und passende Bauteile zu einem Ganzen zusammenfügen. Seine Tätigkeit ist also synthetisch. Der Biologe hingegen hat einen bereits bestehenden Regelkreis analytisch zu untersuchen und nach Möglichkeit die Eigenschaften der einzelnen Glieder des Kreises quantitativ zu erfassen. Der Biologe steht dabei prinzipiell vor einer ungleich schwierigeren Aufgabe, denn das Endziel seiner Arbeit ist es, einen komplizierten Funktionskreis zu trennen, ohne die einzelnen Glieder zu zerstören. Dies ist um so schwieriger, als fast alle biologischen Regler sog. vermaschte Regelkreise darstellen, bei denen

[1] Unter „Phasenwinkel" versteht man den zeitlichen Abstand der Maxima und Minima von Eingangs- und Ausgangsgröße, ausgedrückt im Winkelmaß. Der Phasenwinkel π (oder 180^0) liegt also z. B. vor, wenn das Maximum der Eingangsgröße mit dem Minimum der Ausgangsgröße zeitlich zusammenfällt.

mehrere nach dem oben skizzierten Schema aufgebaute Regelkreise ineinandergreifen, die sich in den meisten Fällen praktisch überhaupt nicht trennen lassen. Außerdem wird in vielen Fällen die Untersuchung durch die Adaptation der Receptoren (= Fühler) erheblich erschwert. Die Adaptation eines Receptors in einem biologischen Regelkreis kommt dabei etwa der Sollwertverstellung eines technischen Reglers gleich, bei dem die Fühlerempfindlichkeit in einen anderen Bereich verschoben wird. Es gibt aber praktisch keine Möglichkeit, die Adaptation, die sofort bei einer Reizung der Receptoren einsetzt (also auch bei einer Anwendung der Untersuchungsmethoden) zu unterbinden. Man muß also bei der Aufstellung der Übergangsfunktion ebenso wie bei der Untersuchung des Frequenzganges mit einer stetigen Änderung der Fühlerempfindlichkeit rechnen. Diese Verhältnisse werden besonders deutlich bei der Untersuchung der Regelaufgabe der Iris. Zweifellos ist es eine der Aufgaben der Iris, die Beleuchtungsstärke der Retina nach Art eines Haltereglers zu regeln. Der Fühler dieses Reglers ist — jedenfalls beim Warmblüter — die Retina, Stellmotor sind die Zentren für Pupillenerweiterung und -verengerung und Stellglied die Muskulatur der Iris. Es liegt also ein geschlossener Regelkreis vor, denn eine Veränderung der Pupillenweite wirkt über eine Veränderung der retinalen Beleuchtung und des Impulsstromes zu den pupillomotorischen Zentren auf sich selbst zurück. Gleichzeitig aber ändert die Retina ihre Empfindlichkeit — es tritt also eine Sollwertverstellung am Fühler ein. Der Sinn dieser ganzen Maßnahme ist die Erhaltung der „Konstanz der Sehdinge" über einen weiten Bereich der Leuchtdichten. Diese Konstanz der Sehdinge über weite Leuchtdichtenbereiche schien nach dem Fechnerschen Gesetz ohne weiteres verständlich. Ranke hat jedoch nachgewiesen, daß das Fechnersche Gesetz eine unerlaubte Integration der Weberschen Differentialbeobachtung über die Adaptation darstellt. Es stehen dem Auge bei festgehaltenem Adaptationszustand je nach Leuchtdichte nur 17—28 Unterschiedsschwellen für den Simultankontrast zur Verfügung. Diese geringe Zahl mag zunächst erstaunlich erscheinen, sie wird aber verständlich, wenn man bedenkt, daß die einzelne Opticusfaser Intensitätsunterschiede nur durch Änderung der Aktionsstromfrequenz (sog. Frequenzmodulation) dem Zentrum melden kann. Der den Opticusfasern zur Frequenzmodulation zur Verfügung stehende Frequenzbereich ist aber nach unten durch die Verschmelzungsfrequenz und nach oben durch die Refraktärzeit der Einzelfaser begrenzt. Die Verschmelzungsfrequenz beträgt je nach Leuchtdichte 18—70 Hz, die obere Frequenzgrenze liegt bei etwa 500 Hz. Nimmt man an, daß Aktionsstromfrequenzen, die sich wie 1:1,12 verhalten, noch zu unterschiedlicher Verarbeitung im Zentrum führen, so ergeben sich unter günstigen Bedingungen etwa 28 Unterschiedsschwellen für den

Simultankontrast (s. Ranke). Daraus ergibt sich nun die zwingende Notwendigkeit zur Konstanthaltung der retinalen Grunderregung, die nach Möglichkeit in der Mitte des zur Signalgebung verfügbaren Frequenzspektrums liegen muß, damit nach beiden Seiten noch genügend Unterschiedsschwellen zur Verfügung stehen. Dieses Ziel wird mit Hilfe der Pupillenreaktion und der Adaptation in weiten Grenzen erreicht. Dabei hält die Pupillenreaktion eine rein physikalische Größe möglichst konstant: die Beleuchtungsstärke der Netzhaut. Sie erfüllt also die Funktion eines Haltereglers und sie kann dies in sehr verschiedenen Bereichen der Netzhautbeleuchtung tun, denn der Sollwert, auf den der Regler einstellt, ist durch die Adaptation, also durch eine Änderung der Fühlerempfindlichkeit, in weiten Grenzen verstellbar. Hier liegt aber auch eine der Schwierigkeiten, die sich der Untersuchung des Regelkreises nach dem Vorbild der Technik entgegenstellen: es ist unmöglich, den Regelkreis durch eine „Störgröße" aus dem Gleichgewicht zu bringen ohne gleichzeitig die Fühlerempfindlichkeit zu ändern. Eine isolierte Untersuchung der Pupillenreaktion als Regler würde im Idealfall nur gelingen, wenn die Fühlerempfindlichkeit unmittelbar erfaßt werden könnte. Solche Messungen liegen aber am Menschen noch außerhalb unserer experimentellen Möglichkeiten. Man kann sich aber diesem Idealfall nähern, indem man durch bestimmte Versuchsanordnungen den Grad der Adaptation möglichst konstant hält oder umgekehrt die in das Auge fallende Lichtintensität konstant hält und die Pupillenweite als Funktion der Adaptation darstellt.

Im folgenden soll über Untersuchungen berichtet werden, bei denen vorwiegend versucht wurde, die Adaptation konstant zu halten und die Pupillenweite unter statischen und dynamischen Bedingungen als Funktion der Beleuchtungsstärke des Auges nach regeltechnischen Gesichtspunkten zu prüfen. Zunächst haben wir zu diesem Zweck in statischen Experimenten die Regelgenauigkeit der Pupillenreaktion untersucht, um dann, nach dem Vorgang der Technik, das dynamische Verhalten durch die Übergangsfunktion und den Frequenzgang zu klären.

Methoden

a) Statische Untersuchungen. Da diese Untersuchungen darauf abzielen, die Regelgenauigkeit der Pupillenreaktion zu erfassen, muß entsprechend den oben gemachten Voraussetzungen, der Einfluß der Adaptation möglichst gering gehalten werden. Zu diesem Zweck empfiehlt es sich, dem dunkeladaptierten Auge das Reizlicht nur so lange darzubieten, bis die Pupille ihren kleinsten Wert erreicht, bevor sie infolge der Adaptation wieder weiter wird. Nach Machemer und eigenen kinematographischen Untersuchungen ist dieser Zeitpunkt stets nach 4 sec erreicht. Nach so kurzer Zeit ist der Einfluß der Adaptation bei den geringen angewandten Beleuchtungsstärken sicher noch klein gegen die durch die Variation des Prüflichtes hervorgerufenen Änderungen der Pupillenweite. In den bisherigen

Untersuchungen über die Pupillenweite als Funktion der Beleuchtungsstärke sind für unsere Fragestellung die Reizzeiten entweder zu lang (Schirmer, Hartinger, Crawford, Alpern und Benson) oder zu kurz (Engelking) gehalten worden. Bei Reeves und Couvreux fehlen diesbezügliche Angaben. In unseren Versuchen wurde das Reizlicht der Versuchsperson genau 4 sec dargeboten. Zur gleichmäßigen Ausleuchtung des gesamten Gesichtsfeldes diente eine nach dem Prinzip von Trendelenburg und Drescher gebaute, innen weiß gestrichene Halbkugel ($r = 35$ cm), die mit einer ebenfalls innen weiß gestrichenen Platte verschlossen war. Die Versuchsperson, deren Kopf durch eine verstellbare Kinn- und Stirnstütze fixiert wurde, blickte durch ein in der Mitte der Scheibe angebrachtes Loch in die Kugel. Zur Beleuchtung waren 4 Lampen (je 25 W 220 V) symmetrisch am Rande der Scheibe montiert. Die Lichtintensität konnte durch Neutralgrauglaser verändert werden. Zur Messung der Pupillenweite bedienten wir uns der Blitzlichtphotographie. Genau gegenüber der Einblicköffnung befand sich in der Halbkugel die Öffnung für das photographische Objekt ($f = 21$ cm). Diese Öffnung wurde während der Darbietung des Prüflichtes durch einen weiß gestrichenen Verschluß, der gleichzeitig als Fixierpunkt für die Versuchsperson diente, geschlossen. Der Abbildungsmaßstab betrug 1:1. Alle notwendigen Schaltungen (Ein- und Ausschaltung des Prüflichtes, Öffnen des Verschlusses und Auslösung des Blitzlichtes) wurden durch einen elektrischen Zeitgeber über elektromagnetische Schalter durchgeführt. Die Auswertung der photographischen Negative wurde unter einem Meßmikroskop mit Ocular-Mikrometer oder mit einem Projektor bei etwa 15facher linearer Vergrößerung vorgenommen. Die Meßgenauigkeit betrug $\pm 0{,}05$ mm. Wegen der dioptrischen Verhältnisse des Auges erscheint die Pupille um den Faktor 1,14 zu groß. Die gemessenen Werte wurden entsprechend korrigiert. Die Versuchspersonen wurden vor jeder Aufnahme an vollständige Dunkelheit adaptiert. Von jeder Versuchsperson wurden im Laufe eines Versuches 10 Einzelaufnahmen in einem Intensitätsbereich von 3,17—0,0055 lx gewonnen. Insgesamt wurden 150 Versuche an 14 Versuchspersonen durchgeführt. (Nähere methodische Einzelheiten s. Bleichert und Wagner [1].)

b) Dynamische Untersuchungen. Zur Erfassung der dynamischen Eigenschaften der Pupillenregulation wurden sowohl die Übergangsfunktionen als auch der Frequenzgang aufgenommen. Beide Untersuchungen erfordern eine fortlaufende Registrierung der Pupillenweite. Für diese Registrierung stehen z. Zt. im wesentlichen 2 Methoden zur Verfügung: 1. Die Messung des von der Iris reflektierten Lichtes mit Hilfe einer Photozelle (Matthes, Cüppers, Drischel, Stegemann, Stark und Sherman u. a.) und 2. die Methode der kinematographischen Aufnahme der Pupille (Machemer, Loewenstein, Petersen u. a.).

Bei beiden Methoden kann man als Registrierlicht sowohl sichtbares Licht als auch Infrarotlicht verwenden. Die Methode der photoelektrischen Registrierung des von der Iris reflektierten Lichtes bietet den Vorteil kontinuierlicher Registrierung, sie erlaubt jedoch keine exakte Bestimmung der Pupillenweite. Die kinematographische Methode hingegen hat ein entsprechend der Aufnahmefrequenz begrenztes zeitliches Auflösungsvermögen. Bedenkt man jedoch, daß man ohne großen methodischen Aufwand 80 Bilder/sec aufnehmen kann und somit ein zeitliches Auflösungsvermögen von $^1/_{40}$ sec erhält, so erscheint dieser Nachteil der kinematographischen Methode gering, er wird jedenfalls mehr als wettgemacht durch die Möglichkeit der genauen Messung der Pupillenweite. Wir haben daher für unsere Problemstellung die kinematographische Methode vorgezogen.

Zur Aufnahme der Übergangsfunktion verwendeten wir eine 16 mm-Kamera mit Spiegelreflexsystem. Als Optik diente ein Teleobjektiv mit Zwischenringen. Der Aufnahmemaßstab betrug etwa 1:2,5 Es wurden Filmgeschwindigkeiten

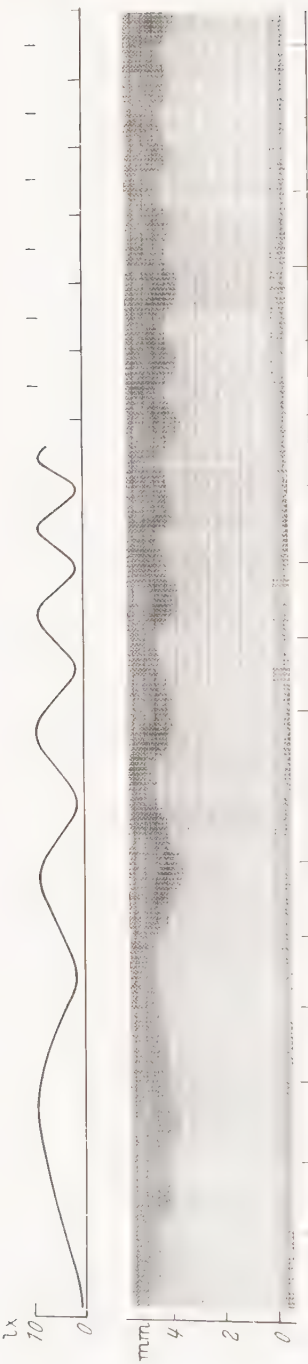


Abb. 1. Meßkineautogramm eines Versuches, bei dem die Reizlichtfrequenz während der Aufnahme kontinuierlich von 0,1—1 Hz verstellt wurde. Die obere Kurve gibt synchron die Lichtintensität wieder (am rechten Rande der Kurve wurden wegen der Bewegungsunschärfe des Zeigers nur noch die Maxima und Minima eingetragen). Die untere Kurve stellt das Verhalten der Pupillenweite dar, von jeder Aufnahme wurde ein schmaler Spalt (Durchmesser) auf dem Registrierpapier abgebildet, die dunklen Striche oben und unten sind also die Iris, während der weiße Streifen in der Mitte den Durchmesser der Pupillenöffnung darstellt

zwischen 8 und 80 Aufnahmen/sec angewendet. Das Reizlicht diente gleichzeitig als Registrierlicht. Die Beleuchtungsstärke des Auges variierte zwischen 500 und 10000 lx, der Winkel zwischen Lichtquelle, Auge und Kamera betrug 45°. Das Reizlicht wurde der dunkeladaptierten Versuchsperson plötzlich (mit Hilfe eines photographischen Verschlusses) dargeboten. Es wurde stets nur ein Auge belichtet. Die Auswertung der Negative wurde bei 15facher linearer Vergrößerung mit einem Projektor vorgenommen.

Zur Aufnahme des Frequenzganges benötigt man periodische (sinusförmige) Änderungen der Beleuchtungsstärke des Auges verschiedener Frequenz. Zur Erzeugung dieses Reizlichtes diente eine Einrichtung, bei der eine von rückwärts beleuchtete Mattscheibe auf einer zweiten Mattscheibe abgebildet wurde. Diese zweite Mattscheibe befand sich etwa 30 cm vor dem Auge der Versuchsperson in einem Winkel von 30° temporal. Die Beleuchtungsstärke dieser Mattscheibe konnte durch eine Schieberblende verändert werden. Die Schieberblende wurde durch einen Excenterantrieb sinusförmig auf- und abbewegt. Die Amplitude der so erzeugten sinusförmigen Schwankungen der Beleuchtungsstärke betrug, gemessen am Auge der Versuchsperson, 9,5 lx (0,5 bis 10,0 lx) bzw. 4,5 lx (0,5—5,0 lx). Untersucht wurden Frequenzen zwischen 0,067 und 3,0 Hz. Die Untersuchungen fanden in einem sonst völlig dunklen Raum statt. Die Versuchspersonen wurden vor dem Versuch 10 min dunkeladaptiert. Die Änderungen der Pupillenweite wurden durch Infrarotkinematographie (Aufnahmegeschwindigkeit zwischen 8 und 24 Bildern/sec) auf 35 mm Infrarotfilm registriert. Der direkte Abbildungsmaßstab betrug 1:1,5. Zur Aufnahmebeleuchtung dienten vier lichtdicht eingebaute Stufen-

linsenscheinwerfer je 500 W mit vorgesetztem Infrarotfilter. Das Aufnahmelicht war praktisch unsichtbar und pupillomotorisch absolut unwirksam. Die jeweilige Stellung der Schieberblende (und damit die jeweils herrschende Beleuchtungsstärke des Auges) wurde durch einen Stoßdraht auf einen Zeiger übertragen, der sich auf einer Skala neben dem Auge der Versuchsperson auf und ab bewegte und gemeinsam mit dem Auge auf dem Film abgebildet wurde. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte zum Teil mit Hilfe des Meßkineautographen von Rieck und ergab Meßbilder wie Fig. 1. Außerdem wurden sämtliche 5200 Aufnahmen noch an Projektionsbildern direkt gemessen. Bei der Messung des Pupillendurchmessers beträgt die Meßgenauigkeit $\pm$ 0,05 mm. Insgesamt wurden 42 Versuche an 3 Versuchspersonen im Alter von 18—24 Jahren durchgeführt. Nähere methodische Einzelheiten s. Bleichert und Wagner (2).

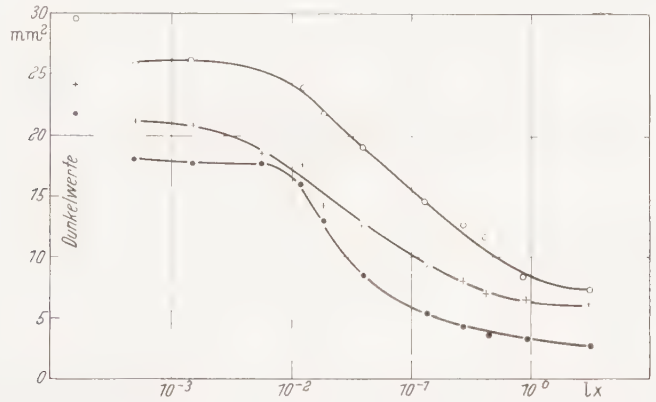


Abb. 2. Die Pupillenweite als Funktion der Beleuchtungsstärke des Auges (Abszisse, logarithmisch) 3 Versuche an 3 verschiedenen Versuchspersonen. Reizdauer 4 sec

Untersuchungen des Frequenzganges der Pupillenreaktion auf Licht wurden im letzten Jahr noch von Stegemann und von Stark und Sherman veröffentlicht. In beiden Arbeiten wurde die Methode der photoelektrischen Registrierung des von der Iris reflektierten Lichtes angewendet, die bei der Messung der Pupillenweite unkontrollierbare Fehlerquellen birgt.

Ergebnisse

Abb. 2 zeigt die Pupillenweite (in Quadratmillimeter Fläche der Pupillenöffnung) als Funktion der Beleuchtungsstärke am Beispiel von 3 Versuchspersonen. Der hier wiedergegebene Verlauf der Kurven fand sich in grundsätzlich gleicher Art bei allen unseren Versuchspersonen: der steilste Teil der Kurven liegt zwischen 10^0 und 10^{-2} lx. Die Steilheit der Kurven in diesem Bereich ist individuell verschieden, für dieselbe Versuchsperson aber relativ konstant. Oberhalb 10^0 lx läuft die Kurve flach in das Maximum der Verengerung ein, unterhalb des Bereiches von 10^{-2} lx verläuft die Kurve ebenfalls flach im Bereich großer Pupillenweiten. In allen Versuchen ist bereits bei dem geringsten angewandten Intensitäten (in einigen Vorversuchen 0,00026 lx) eine

deutliche Verengerung gegenüber den Werten bei völliger Dunkelheit nachweisbar. Die Streuung der Werte von einer Versuchsperson zur anderen sind aus der Abb. 2 ersichtlich. Die oberste und unterste Kurve bezeichnen annähernd die Extremwerte, zwischen denen sich fast alle anderen Meßpunkte unserer 150 Versuche einordnen. Für ein und dieselbe Versuchsperson ist die Streuung der Einzelwerte am größten zwischen 10^{-2} und 10^{0} lx (vgl. Becker).

Läßt man das Reizlicht 10 min einwirken, bevor man die Pupillenweite mißt, so ist durch die Adaptation eine beträchtliche Sollwertver-

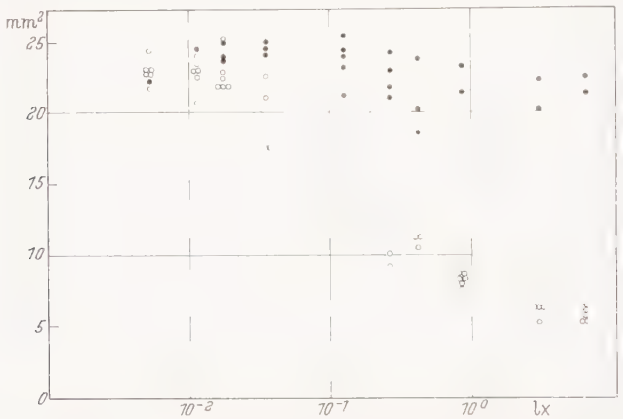


Abb. 3. Die Pupillenweite als Funktion der Beleuchtungsstärke des Auges bei 10 min Reizdauer (●) im Vergleich zu den Werten bei 4 sec Reizdauer (○). 11 Versuche an 1 Versuchsperson

stellung eingetreten. Die Meßpunkte liegen dann (Abb. 3) gegenüber den Vergleichswerten bei 4 sec Einwirkung des Reizlichtes deutlich nach größeren Pupillenweiten verschoben, die Kurven verlaufen im ganzen flacher und konvergieren bei geringeren Intensitäten mit den Vergleichskurven. Die Streuung ist in diesem Fall erheblich größer als bei den Vergleichsversuchen.

Unsere Ergebnisse bei der Registrierung der Übergangsfunktion mit der kinematographischen Methode decken sich im wesentlichen mit den Befunden von Machemer. Die Latenzzeit der Reaktion finden wir zwischen 0,18 und 0,25 sec. Das Maximum der Kontraktion wird in allen Versuchen innerhalb von 4 sec erreicht. Die Größe der Kontraktion ist von der Beleuchtungsstärke des Auges abhängig. Der Wiederanstieg der Pupillenweite infolge Adaptation der Retina ist bei Beleuchtung mit 500 lx bei unserer Versuchsanordnung innerhalb von 15—20 sec gering, er beträgt im allgemeinen 10% der Verengerung. Bei Beleuchtung mit 10000 lx erfolgt in der genannten Zeit kein meßbarer Wiederanstieg der Pupillenweite.

Die Kurven folgen annähernd der Exponentialfunktion

$$d = d_k + d_0 e^{-\frac{t}{T}} \tag{1}$$

(d = Durchmesser der Pupille, d_k = Durchmesser bei maximaler Kontraktion, $d_0 = d - d_k$ für $t = 0$, also bei Dunkelheit, t = Zeit, T = Zeitkonstante der Reaktion).

Der Reaktionsverlauf entspricht also einem aperiodisch gedämpften Einschwingvorgang. In halblogarithmischer Darstellung (Abb. 4b) ergibt der Reaktionsverlauf eine Gerade, deren Steilheit von der Zeitkonstante T abhängig ist. Bei Auslösung der Reaktion aus völliger Dunkel-

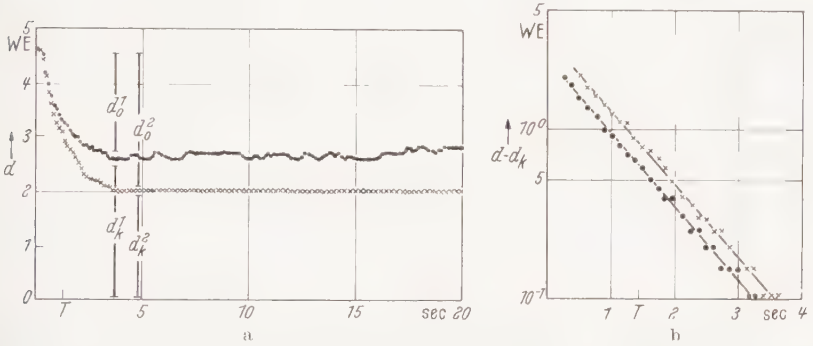


Abb. 4a u. b. a Verlauf der Pupillenverengerung als Funktion der Zeit bei 10000 lx (×) und 1000 lx (●) Beleuchtungsstärke des Auges. Zwei Versuche an 1 Versuchsperson b Halblogarithmische Darstellung der Kurven von Abb. 4a

heit ist diese Zeitkonstante für die einzelne Versuchsperson relativ konstant und unabhängig von der Beleuchtungsstärke des Auges: die beiden Kurven der Abb. 4b laufen parallel. Im Falle der Abb. 4 beträgt $T = 1{,}38$ sec, für die anderen Versuchspersonen liegt T zwischen 1,0 und 1,5 sec.

Bei der Untersuchung des Frequenzganges ergibt sich ein fast linearer Anstieg des Phasenwinkels mit zunehmender Frequenz. Dabei ist der von den Lichtminima gemessene Phasenwinkel größer als der von den Lichtmaxima gemessene Phasenwinkel. Der Unterschied nimmt mit steigender Frequenz ab (Abb. 5). Die Werte für die beiden verschiedenen Reizlichtamplituden zeigen keinen signifikanten Unterschied. Der Phasenwinkel π wird in allen Versuchen zwischen 1 und 2 Hz erreicht. In diesem Frequenzbereich fällt also das Maximum des Reizlichtes mit dem Maximum der Pupillenweite zeitlich zusammen.

Abb. 6 zeigt das Verhalten der Amplitude der Flächenänderungen der Pupille als Funktion des Logarithmus der Reizlichtfrequenz. Die Meßpunkte der einzelnen Versuchspersonen bilden annähernd Gerade mit verschiedener Steilheit, die sich, extrapoliert, bei etwa 5 Hz schneiden. Der Schnittpunkt entspricht der Amplitude 0. In unseren Versuchen

ist bei 3 Hz eine synchrone Änderung der Pupillenweite nur noch angedeutet.

Die mittlere Pupillenweite (= die Summe aller Meßwerte dividiert durch deren Anzahl) nimmt bei gleicher Amplitude des Reizlichtes, und somit gleichem zeitlichem Integral der auf das Auge treffenden Lichtmenge, im Bereich niederer Frequenzen (bis etwa 0,5 Hz) deutlich ab,

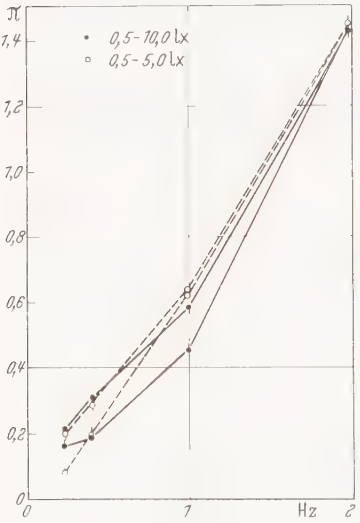


Abb. 5

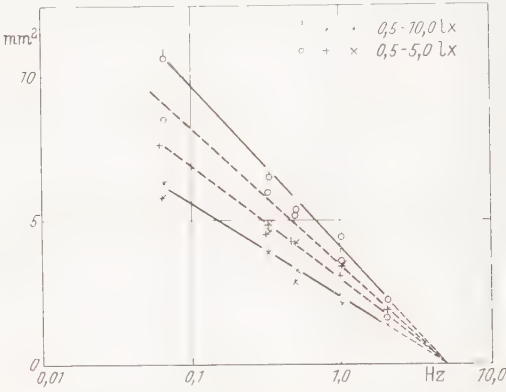


Abb. 6

Abb. 5. Verhalten des Phasenwinkels in Abhängigkeit von der Reizlichtfrequenz. ♂ ♂ Lichtmaxima — enge Pupille. ♀ ♀ Lichtminima — weite Pupille. Werte von 1 Versuchsperson

Abb. 6. Die Amplitude der Flächenänderung der Pupille als Funktion des Logarithmus der Reizlichtfrequenz (Meßpunkte von sämtlichen Versuchen an 3 Versuchspersonen)

bleibt dann aber bis 3 Hz annähernd konstant. Im allgemeinen ist bei der größeren Reizlichtamplitude, entsprechend der größeren auf das Auge treffenden Gesamtlichtmenge, die mittlere Pupillenweite kleiner als bei der kleineren Reizlichtamplitude.

In der Abb. 1 erkennt man im Bereich langsamer Reizlichtfrequenzen spontane Schwankungen der Pupillenweite, die den lichtsynchronen Schwankungen überlagert sind. Diese spontanen Schwankungen der Pupillenweite haben eine Frequenz von ungefähr 1 Hz, ihre Amplitude beträgt im allgemeinen 0,2—0,3 mm Änderungen der Pupillenweite, das entspricht einer Flächenänderung von etwa 1—2 mm². Diese Wellen sind besonders deutlich in den Versuchen mit 0,067 und 3 Hz Reizlichtfrequenz, bei 0,3—0,5 Hz sind sie nur angedeutet, bei den anderen Frequenzen sind sie kaum nachweisbar.

Diskussion

Unsere Kurven der statischen Untersuchungen (Abb. 2) zeigen in der Größenordnung von 10^{-2} lx einen deutlichen Anstieg der Steilheit. Die an einigen Versuchspersonen durchgeführten Untersuchungen

der spezifischen Schwelle haben unter sonst gleichen Versuchsbedingungen Werte ergeben, die in denselben Intensitätsbereich fallen. Wir schließen daraus (im Einklang mit ENGELKING), daß sensorische und pupillomotorische Schwelle des Zapfenapparates in denselben Intensitätsbereich fallen. Inwieweit der Stäbchenapparat pupillomotorisch wirksam ist, läßt sich mit unserer Methode nicht sicher feststellen. Der Unterschied zwischen den in vollständiger Dunkelheit gemessenen Pupillenweiten und den Pupillenweiten, die bei den geringsten angewandten Lichtintensitäten gemessen wurden, ist sicherlich zu einem erheblichen Teil auf die Akkommodation zurückzuführen. Nach unseren Befunden umfaßt der Regelbereich des pupillomotorischen Regelkreises am dunkeladaptierten Auge vorwiegend den Bereich von 10^{-2}—10^{0} lx, außerhalb dieses Bereiches haben Intensitätsänderungen am dunkeladaptierten Auge nur noch einen mäßigen Einfluß auf die Pupillenweite. Dieser zwei Zehnerpotenzen umfassende Regelbereich kann nun durch die Adaptation, also durch die Sollwertverstellung des Fühlers, in andere Intensitätsbereiche verlagert werden. So erklären sich auch die widersprechenden Befunde der bisherigen Untersuchungen über die Pupillenweite in Abhängigkeit von der Lichtintensität. Läßt man z. B. das Prüflicht 5—15 min einwirken (HARTINGER), so kann man über mehr als 4 Zehnerpotenzen der Beleuchtungsstärke einen annähernd geradlinigen Verlauf der Pupillenweite als Funktion des Logarithmus der Beleuchtungsstärke erhalten.

Zur Beurteilung der Genauigkeit eines Regelvorganges benutzt man in der Technik den Begriff des „Regelfaktors". Der Regelfaktor ist definiert als das Verhältnis von Zunahme der Regelgröße mit Regler zur Zunahme der Regelgröße ohne Regler bei Einwirkung derselben Störgröße. In unserem Falle heißt das also: das Verhältnis von Zunahme der Netzhautbeleuchtung mit Pupillenreaktion zur Zunahme der Netzhautbeleuchtung bei starrer Pupille. In der Technik geht man bei der Berechnung des Regelfaktors vom Sollwert aus. Da in unseren Versuchen der Sollwert unbekannt ist, haben wir auf dem steilsten Teil der Kurven beliebige Werte angenommen und den Regelfaktor bei der Verdoppelung der jeweiligen Lichtintensität berechnet. Auf diese Weise erhalten wir einen Regelfaktor von etwa 0,5. Technische Regler haben im allgemeinen einen Regelfaktor von 0,01—0,1. Die statische Untersuchung ergibt also eine sehr geringe Regelgenauigkeit.

Bei den Ergebnissen der dynamischen Untersuchung ist zunächst bemerkenswert, daß, im Gegensatz zu den Intensitätsschwankungen des Reizlichtes, die lichtsynchronen Flächenänderungen der Pupille nicht genau sinusförmig erfolgen, wie man aus dem verschiedenen Verhalten des Phasenwinkels für die Lichtmaxima und die Lichtminima ersehen kann. Man kann daraus schließen, daß an der Regelaufgabe zwei anta-

gonistische Systeme beteiligt sind: daß Sphinctersystem und das Dilatatorsystem. Regeltechnisch betrachtet handelt es sich hier um eine Mehrfachregelung, bei der der eine Kreis (der Sphincterkreis) schneller arbeitet als der andere.

Über die Ursachen der verschiedenen Geschwindigkeit der beiden Kreise lassen sich nur Vermutungen anstellen. Sicherlich wird die höchste Frequenz, die in einem rückgekoppelten System auftreten kann, durch das langsamste Glied des Systems bestimmt. Das langsamste Glied des pupillomotorischen Regelkreises ist das Stellglied, die glatte Muskulatur der Iris. Die Kontraktionsgeschwindigkeit der Irismuskulatur ist abhängig von der Gipfelzeit der Einzelkontraktion *und* von der Innervierungsfrequenz. Man braucht also nicht verschiedene Gipfelzeiten der Einzelkontraktion für Sphincter- und Dilatatormuskel anzunehmnn, sondern es genügt die Annahme einer unterschiedlichen Innervierungsfrequenz der beiden antagonistischen Muskeln.

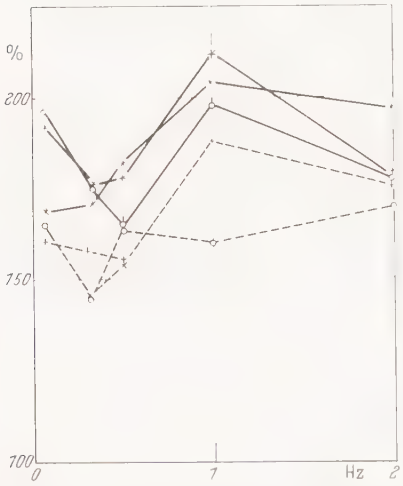


Abb. 7. Die Amplituden der Schwankungen der retinalen Beleuchtungsstärke in Prozent der mittleren retinalen Beleuchtungsstärke bei der jeweiligen Frequenz als Funktion der Reizlichtfrequenz. Zeichen wie Abb. 6

Der kritische Phasenwinkel π, bei dem die Pupille das Gegenteil von dem macht was man als Beleuchtungsregler von ihr erwartet, wird bei annähernd 1,5 Hz erreicht. Die Pupille ist also nur in der Lage, langsame Änderungen der Beleuchtungsstärke zu regeln.

Einen Anhalt über die Einstellgenauigkeit des Regelapparates der Iris unter dynamischen Versuchsbedingungen gibt wieder die Berechnung des Regelfaktors. Wir haben zu diesem Zweck für sämtliche Versuche die jeweilige retinale Beleuchtungsstärke (Pupillenfläche in Quadratmillimeter multipliziert mit der augenblicklichen Beleuchtungsstärke des Auges) berechnet. Abb. 7 zeigt die Amplituden der Schwankungen der retinalen Beleuchtungsstärke in Prozent der mittleren retinalen Beleuchtungsstärke bei der jeweiligen Frequenz (= Summe der Einzelwerte der retinalen Beleuchtungsstärke dividiert durch die Anzahl der Einzelwerte). Bei starrer Pupille würden die Amplituden 200% betragen. Bis auf eine Ausnahme haben alle Kurven ein Maximum der relativen Amplitude der retinalen Beleuchtungsstärke bei 1 Hz. Diese Tatsache ist ohne weiteres aus dem Verhalten des Phasenwinkels

verständlich: im Bereich von 1 Hz nähert sich der Phasenwinkel dem Wert π. Außerdem liegen die Werte für die größere Reizlichtamplitude stets über denen der kleineren Amplitude, denn bei der großen Reizlichtamplitude wird der Regelbereich der Pupille wahrscheinlich wesentlich überschritten. Da auch hier der Sollwert der retinalen Beleuchtungsstärke unbekannt ist, muß man zur Berechnung des Regelfaktors einen willkürlichen Wert wählen. Nimmt man als Sollwert der retinalen Beleuchtungsstärke den Mittelwert bei der jeweiligen Frequenz, so ergibt sich aus unseren Versuchen ein dynamischer Regelfaktor von bestenfalls etwa 0,7. Die schlechten Regeleigenschaften der Pupillenreaktion sowohl der ungünstige Regelfaktor als auch die langsame Einstellgeschwindigkeit — erscheinen auf den ersten Blick verwunderlich. Wäre jedoch die Pupillenreaktion ein Regelvorgang von hoher Einstellgenauigkeit und großer Einstellgeschwindigkeit, so ginge damit dem Auge jede Möglichkeit verloren, Beleuchtungsstärkeunterschiede zu erkennen: ebensowenig wie man einer photographischen Platte an den Kontrasten ansieht, ob sie bei heller Beleuchtung mit enger Blende oder bei schwacher Beleuchtung mit weiter Blende aufgenommen wurde, sofern nur die auf die Platte gelangte Lichtmenge gleich gewesen ist. Der Übergang in den Bereich verschiedener Lichtintensitäten wäre also praktisch nicht mehr wahrnehmbar. Für eine begrenzte Zeit ist es aber bei einem solchen Übergang durchaus wünschenswert, eine größere Abweichung von der retinalen Beleuchtung und damit auch von der retinalen Grunderregung zu erlauben. Erst die Adaptation mit ihrer noch längeren Einstellzeit führt wieder eine weitgehende Konstanthaltung der retinalen Grunderregung herbei, die den Erfordernissen des Auges voll entspricht: die Konstanz der Sehdinge ist bei genügend langer Anpassungszeit in weiten Grenzen gewahrt, eine Schätzung der absoluten Helligkeit gelingt in diesem Bereich nicht (vgl. Ranke).

Ein weiterer auffälliger Befund unserer Untersuchungen ist die Abnahme der mittleren Pupillenweite mit zunehmender Reizlichtfrequenz bis zu etwa 0,5 Hz. Da die dem Auge dargebotene Lichtmenge sich als Funktion der Reizlichtfrequenz nicht ändern kann — das zeitliche Integral über die Beleuchtungsstärke des Auges ist frequenzunabhängig — kann man für die Abnahme der mittleren Pupillenweite nicht die auf das Auge treffende Gesamtlichtmenge $I \cdot t$, sondern nur den zeitlichen Differentialquotienten dI/dt, der mit zunehmender Reizlichtfrequenz ebenfalls zunimmt, verantwortlich machen. Offenbar hat dabei — wenigstens im Bereich niederer Frequenzen — der positive Differentialquotient größere pupillomotorische Wirksamkeit als der negative.

Abschließend sollen noch kurz unsere Ergebnisse mit denen von Stegemann und Stark und Sherman verglichen werden. Ein Vergleich ist allerdings nur bedingt möglich, da in beiden zitierten Arbeiten die

konsensuelle Reaktion registriert wurde und außerdem bei Stark und Sherman die Reizbedingungen wesentlich andere waren. Soweit die Angaben die zeitlichen Verhältnisse (den Phasenwinkel) betreffen, stimmen alle 3 Arbeiten im wesentlichen überein, wenn auch bei Stark und Sherman Hinweise über die Differenzen der Phasenwinkel für Lichtmaxima und Lichtminima fehlen. Die Angaben von Stegemann über das Verhalten der Pupillenweite differieren in einigen Punkten von unseren Ergebnissen. So können wir bei keiner unserer 3 Versuchspersonen ein Maximum der Amplituden der Weitenänderung der Pupille bei 1 Hz finden, auch scheint es nach unseren Versuchen zumindest unwahrscheinlich, noch meßbare lichtsynchrone Amplituden der Pupillenweite bei 20 Hz Reizlichtfrequenz zu erhalten. Schließlich haben wir in keinem Falle ein auch nur annähernd so hohes Maximum des dynamischen Regelfaktors bei 1,5 Hz finden können. Zum Teil sind diese Unterschiede wahrscheinlich individuelle Unterschiede der Versuchspersonen, die sich wegen der geringen Zahl der Untersuchten (Stegemann hat eine Versuchsperson untersucht) nicht ausgleichen. Der wesentliche Unterschied scheint uns aber doch in der angewandten Methodik zu liegen.

Literatur

Alpern, M., and D. J. Benson: Amer. J. Optometr. **30**, 569 (1953). — Becker, W.: Z. Biol. **109**, 81 (1956). — Bleichert, A., u. R. Wagner: Z. Biol. **109**, 70 (1956). — Z. Biol. **109**, 281 (1957). — Couvreux, B. H.: C. r. Acad. Sci. Paris **178**, 416 (1938). — Crawford, B. H.: Proc. Roy. Soc. Lond., Ser. B **121**, 376 (1936). — Cüppers, C.: Graefes Arch. **155**, 588 (1954). — Drischel, H.: Pflügers Arch. **264**, 145, 169 (1957). — Engelking, E.: Z. Sinnesphysiol. **50**, 319 (1919). — Hartinger, H.: Z. ophthalm. Opt. **25**, 1 (1937). — Kment, H.: Münch. med. Wschr. **1957**, 475, 517. — Loewenstein, O.: Neurology **5**, 631 (1955). — Machemer, H.: Arch. Augenheilk. **107**, 440 (1933). — Klin. Mbl. Augenheilk. **94**, 305 (1935). — Matthes, K.: Klin. Wschr. **1941**, 295. — Petersen, P.: Acta physiol. scand. (Stockh.) **37**, Suppl., 125 (1956). — Ranke, O. F.: Z. Biol. **105**, 224 (1952). — Reeves, P.: Psychologic. Rev. **25**, 339 (1918). — Rieck, J.: Kinotechnik **8**, 24 (1954). — Schirmer, O.: Graefes Arch. **40** (V), 8 (1894). — Stark, L., and Ph. M. Sherman: J. of Neurophysiol. **20**, 17 (1957). — Stegemann, J.: Pflügers Arch. **264**, 113 (1957). Trendelenburg, W., u. K. Drescher: Klin. Mbl. Augenheilk. **76**, 776 (1926). — Wagner, R.: (1) Z. Biol. **83**, 58, 120 (1925); **86**, 367, 397 (1937). — (2) Probleme und Beispiele Biologischer Regelung. Stuttgart 1954.

Dr. A. Bleichert, Physiologisches Institut der Universität, München 15, Pettenkoferstr. 12

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 411–419 (1957)

Aus der Ophthalmologischen Klinik und Poliklinik der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. Friedrich Rintelen)

Die Pathogenese der Pseudophakia fibrosa
(Ein Beitrag zur Lehre von den Mißbildungen)

Von

F. Rintelen und U. Stauffenegger

Mit 6 Textabbildungen

Vor 50 Jahren hat Czermak an der Prager Augenklinik erstmals eine bindegewebige Scheinlinse, nach seiner Auffassung aus einer Tunica vasculosa lentis persistens entstanden, beschrieben und als Pseudophakia fibrosa bezeichnet. Es handelt sich dabei um eine organoide, bindegewebige, im Innern von Fettzellen durchsetzte Neubildung eines linsenähnlichen Körpers am Ort einer offenbar präexistenten, mehr oder weniger normal angelegten Linse. Das fibröse Gebilde steht mit der Iris und dem Ciliarkörper in Verbindung und erhält von dort und vom Glaskörper her die nötigen ernährenden Blutgefäße. Mit Recht lehnt Czermak die Bezeichnung einer kongenitalen Aphakie für einen solchen Zustand ab, weil die ursprünglich vorhandene Linse offensichtlich substituiert worden ist. Er vertritt die Auffassung, daß wahrscheinlich eine Persistenz der Tunica vasculosa lentis, besonders des hinteren Abschnittes, zu einer Resorption der eingeschlossenen Linse bis auf wenige Kapselreste geführt habe. Die Frage, warum zu einer Zeit, wo Linsenkapsel und Zonula schon gebildet sind, eine Vermehrung der noch nicht resorbierten Tunica vasculosa eingetreten ist, wird aufgeworfen und entzündliche Prozesse als Ursache für das Geschehen in Betracht gezogen. Ulbrich, der das Manuskript Czermaks posthum bearbeitet hat, weist darauf hin, daß der beschriebene Fall große Ähnlichkeit mit der von v. Grolman publizierten Cataracta congenita vasculosa hat. In jenem Falle war es ebenfalls zu einem weitgehenden Ersatz einer offensichtlich in Resorption befindlichen Linse durch Bindegewebe und Fett gekommen. Eine A. hyaloidea persistens stellte das ernährende Gefäß dar. Ob eine intrauterine Entzündung oder eine primäre Hemmungsmißbildung für die Entstehung der Scheinlinse verantwortlich zu machen sei, bleibt unklar.

Fälle von persistierender Membrana hyaloidea, nicht selten verbunden mit leichterem Mikrophthalmus, gelegentlich auch mit Sekundärglaukom, werden in die Gruppe der Pseudogliome eingereiht und kommen, da die Differentialdiagnose gegen ein Retinoblastom oft nicht

mit Sicherheit gestellt werden kann, zur Enucleation und histologischen Untersuchung; sie sind deshalb wiederholt eingehend beschrieben worden. Bei diesem Geschehen kann es offenbar zur Schädigung der Linsenkapsel und Einwuchern von Bindegewebe in die Linse kommen unter Entwicklung einer mehr oder weniger ausgedehnten Katarakt. In einem Fall von Gifford und Latta war unter dem Einfluß der bindegewebigen Masse hinter der Linse zwar noch keine Katarakt entstanden, wohl aber war es schon zu einer Epithelsprossung zwischen Kapsel und Linsensubstanz im Bereich der ganzen hinteren Linsenfläche gekommen. Scheerer beschreibt eine „vascularisierte angeborene Katarakt mit sichtbarer Blutströmung und Gefäßverbindungen zwischen Ciliarkörper und Tunica vasculosa lentis". Die Beobachtung, der keine histologische Untersuchung zugrunde liegt, führt Scheerer dazu, den Kapselriß als Folge einer primären kongenitalen Kataraktbildung zu deuten und die Meinung auszusprechen, „eine so schwere Störung, wie sie die Starbildung in der wachsenden Linse darstelle, führe sekundär zur Persistenz noch nicht zurückgebildeten Mesoderms". Der teratogenetische Determinationspunkt für die Entstehung der Mißbildung wird in den 8. Fetalmonat verlegt.

1946 hat Reese die Persistenz der Tunica vasculosa als Persistenz und Hyperplasie des primären Glaskörpers beschrieben. In der differentialdiagnostischen Besprechung der retrolentalen Fibroplasie werden 1952 die hinsichtlich dieser Fehlbildungen gewonnenen Erkenntnisse von M. v. Winning zusammengefaßt. Es wird darauf hingewiesen, daß sich im Anschluß an die Persistenz des retrolentalen Mesenchyms eine Kataraktbildung entwickeln kann, und daß völlige Resorption der Linse möglich ist. Die Ätiologie dieser merkwürdigerweise in der Regel einseitigen Fehlbildung wird als unbekannt bezeichnet.

Hinsichtlich der klinischen Differentialdiagnose dieser besonderen Form von Pseudogliom gegen das Retinoblastom sei darauf hingewiesen, daß beim Retinoblastom der leichte Mikrophthalmus und vor allem auch die sekundäre Kataraktbildung wenigstens zunächst fehlen. Hereditäre Fälle sind bei persistierendem, primärem Glaskörper unseres Wissens bis jetzt nicht bekannt geworden.

Die Beobachtung einer in jeder Hinsicht typischen Pseudophakia fibrosa, ein Zufallsbefund, der sich bei der histologischen Untersuchung eines blinden Auges ergab, das wegen Hydrophthalmus und schwerer Hornhautdegeneration aus Schmerz- und kosmetischer Indikation bei einem jüngeren Mann entfernt worden war, ist uns Anlaß, die Frage der Entstehung der Pseudolinse erneut zu diskutieren. Die Diskussion scheint uns deswegen fruchtbar, weil sie sich auf einen 1936 in Graefes Archiv von Rintelen beschriebenen, sehr aufschlußreichen Fall von Persistenz der Membrana capsulohyaloidea bei gleichzeitiger A. hyaloidea persistens

stützen kann. Der Fall ist darum in diesem Zusammenhang wichtig, weil das histologische Bild das initiale Geschehen bei der Substituierung der offensichtlich primär nicht kataraktösen, normal angelegten Linse durch die der Rückfläche aufgelagerte Bindegewebsmasse von irisähnlicher Struktur mit Deutlichkeit dartut. Auf der abgeplatteten Linsenhinterfläche, der die mächtige Bindegewebsbildung schalenförmig

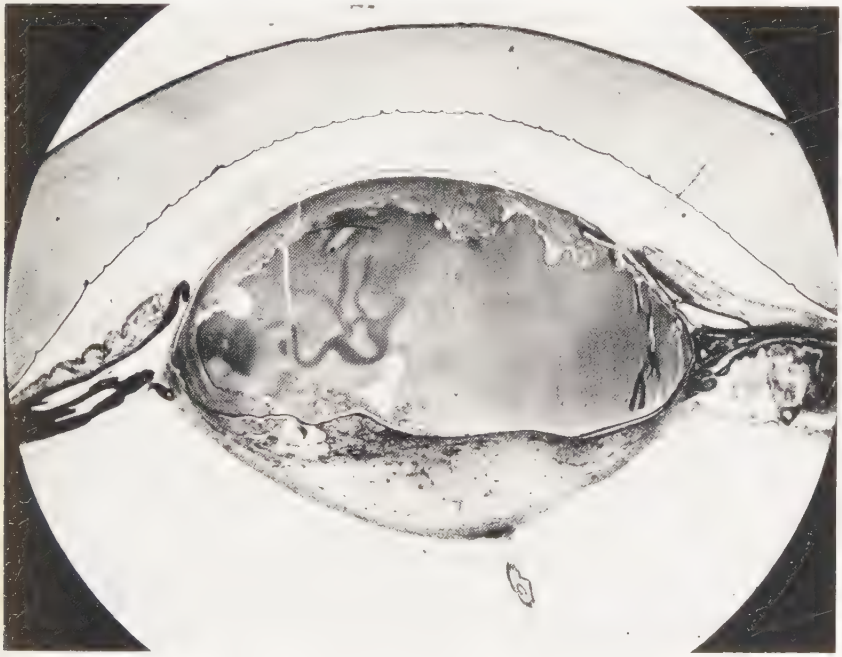


Abb. 1. Membrana und A. hyaloidea persistens; beginnende Kataraktbildung

aufliegt, ist es zu einer Zerreißung der Kapsel gekommen (Abb. 1). Das Kapselepithel überzieht auch die hintere Linsenfläche und ist teilweise sogar dort vorhanden, wo die Kapsel schon fehlt. Von solchen Epithelien geht ein Anlauf zur Neubildung einer Linsenkapselstruktur aus (Abb. 2). Es ist sogar zur Neubildung einer rudimentären Linse gekommen: getrübtes Linsenfasergewebe wird allseits von einem einschichtigen Epithel umschlossen, dem sich außen eine zarte Kapsel anschließt. An einer Stelle dringen Bindegewebsstränge unter Zerfall und Quellung der Fasern ins Linseninnere vor und beginnen das epitheliale Organ mesenchymal zu substituieren. Die Bindegewebsmembran selbst steht mit einer deutlich ausgebildeten, den Glaskörper durchziehenden A. hyaloidea mit der Papille in Verbindung. Zeichen eines entzündlichen Geschehens oder Blutungsreste fehlen. Diese Tatsachen, im Verein mit

dem Vorkommen eigentlicher primärer Fehlbildungen und Dystopien, z. B. einer dystopischen Entwicklung von Netzhautgewebe (Abb. 3) im Bereich des Ciliarepithels, sprechen dafür, daß auch die Membrana hyaloidea persistens eine Hemmungsmißbildung darstellt. Es entsteht dabei gleichsam eine zweite mesenchymale Iris im Bereich der hinteren Linsenfläche (Abb. 4): die mittleren Teile der bindegewebigen Auflagerung entsprechen in ihrer Struktur weitgehend dem Irisstroma.

Abb. 2. Einbruch des hypertrophisch-irisartigen Bindegewebes in die Linse unter Zerstörung der Kapsel

Die Linsentrübung stellt also nicht das primäre, sondern das sekundäre Geschehen dar. Die Linsenrückfläche wird durch das Bindegewebe von ihrer normalen Ernährungsquelle, dem Kammerwasser, abgeschlossen und verfällt einem Zerstörungs- und Auflösungsprozeß, dem sich die Kataraktbildung mit konsekutivem Ersatz der Linse durch Bindegewebe anschließt.

An dieser Stelle sei in Kürze auf unsere eigene histologische Beobachtung von Pseudophakia fibrosa eingegangen.

Es handelt sich um einen 21jährigen Italiener, bei dem bei völlig normalem linkem Auge der rechte Bulbus aus verschiedenen Gründen enukleiert werden mußte. Das Auge ist amaurotisch, die Hornhaut bei etwas vergrößertem Durchmesser auf ausgedehnten Strecken degeneriert, von bräunlichen und kalkigweißen Einlagerungen besonders im Lidspaltenbereich durchsetzt. Das Auge steht in einer Adduktionsstellung von 35° und weist bei Abdecken des rechten Auges einen amaurotischen Pendelnystagmus auf. Eine Untersuchung der tieferen Teile ist

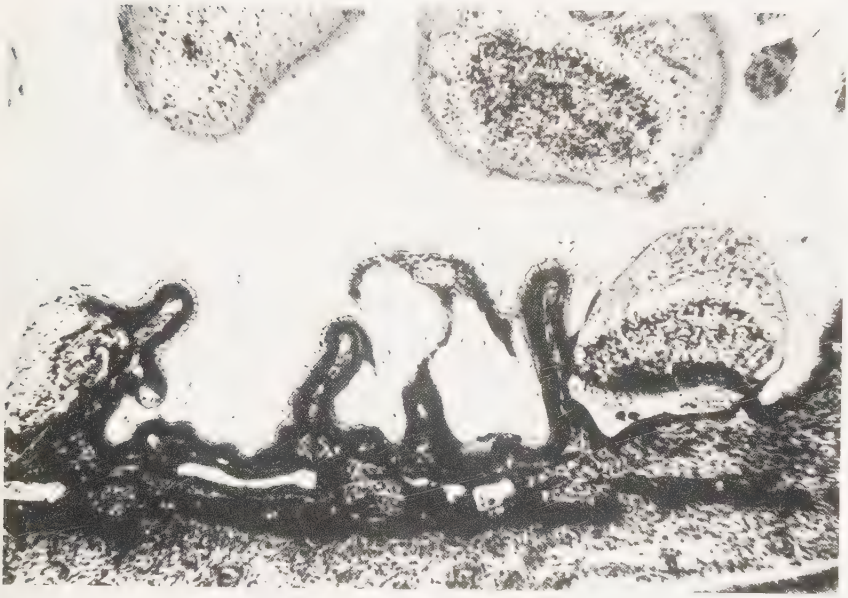


Abb. 3. Heterotope Retina-Differenzierung im Bereich der Ciliar-Epithel-Zotten

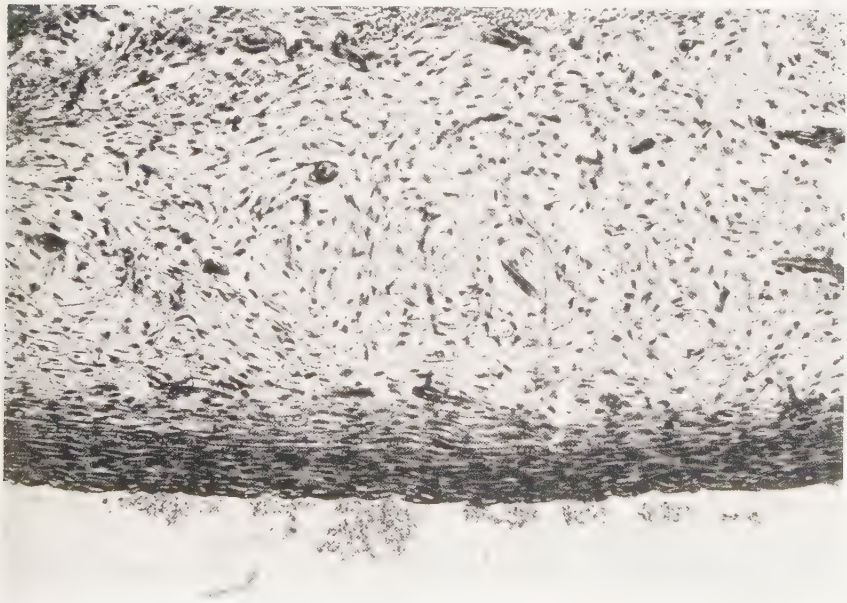


Abb. 4. Irisartiges Bindegewebe im Bereich der Membrana hyaloidea persistens

angesichts der Hornhauttrübung ausgeschlossen. Der Bulbus fühlt sich steinhart an und macht dem Patienten gelegentlich Schmerzen.

Histologisch läßt sich am deutlich vergrößerten Bulbus, in dem man schon makroskopisch an Stelle der Linse ein schmales ovaläres Gebilde sieht, das offensichtlich mit dem Ciliarkörper in Zusammenhang steht, folgender Befund erheben. Die Sklera ist hochgradig verdünnt. Die Hornhaut entbehrt auf weiter Strecke des Epithels, wo es vorhanden ist, ist es von unregelmäßiger Struktur, stellenweise durch einen leicht infiltrierten Pannus ersetzt. In den äußeren Schichten des

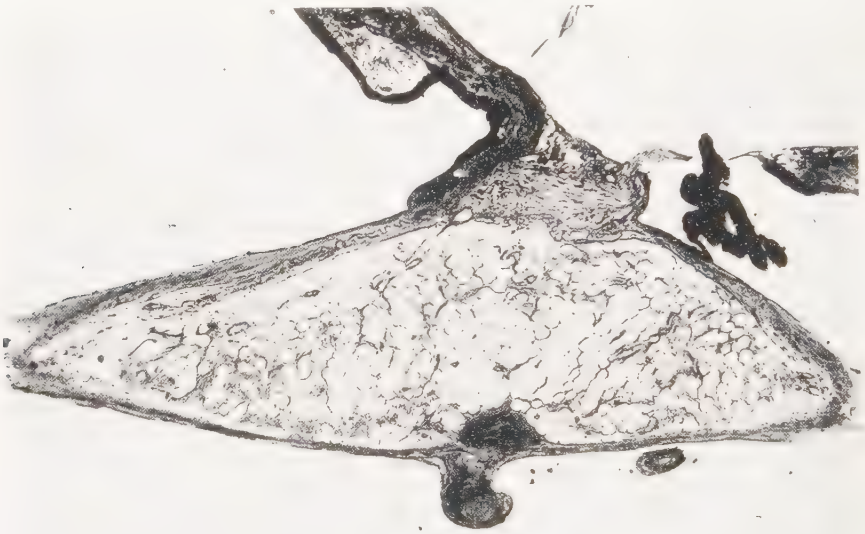


Abb. 5. Übersichtsbild der Pseudophakia fibrosa, in diesem Fall weitgehend eine Pseudophakia lipomatosa

Parenchyms liegen schwer schneidbare amorphe Konkremente. Die Hornhautgrundsubstanz ist in unregelmäßigerweise überall erheblich verdünnt. Der Rückfläche liegt auf weiten Strecken Pigmentgewebe an, lediglich nasal erkennt man noch deutlich Irisgewebe, das den Kammerwinkel ausfüllt. Nur im mittleren Bereich ist eine Vorderkammer nachzuweisen, sie bildet ein spärliches Lumen, an deren Rückfläche noch gut erhaltenes Irisgewebe mit Sphincterplatte und Pigmentblatt erkennbar ist. Die hintere Kammer ist ausgesprochen weit und wird an ihrer Rückfläche durch ein Diaphragma begrenzt, das peripher aus stark in die Länge gezogenen Ciliarzotten besteht, die zum Teil lediglich aus Epithelsprossen bestehen.

Die mittleren Teile des Diaphragmas nimmt das oben beschriebene ovaläre Gebilde ein (Abb. 5). Es besteht aus einer äußeren faserigen Bindegewebshülle, die stellenweise an Irisstroma erinnert. In ihrem vorderen Anteil sind Reste einer strukturlosen dünnen, welligen Membran erkennbar. Das Innere des Körpers wird von großen wabigen, optisch leeren Zellen gebildet, die durch Alkoholextraktion aufgelösten Fettzellen entsprechen. Dieser Bindegewebskörper wird reichlich von capillaren Gefäßen durchzogen. An seiner relativ straffen Hülle inserieren strukturlose Faden, die von den Ciliarzotten ausgehend mit Zonulafasern identisch sein dürften.

Die topographische Lage des beschriebenen, für diese Stelle abnormen Bindegewebs- und Fettgewebskörpers, der Nachweis jener strukturlosen welligen Membran (Abb. 6) — sie ist als ehemalige Linsenkapsel anzusprechen — sowie die Verbindung mit einer typischen Zonula erlaubt die Diagnose einer Pseudophakia fibrosa. Diese Diagnose wird durch weitere Tatsachen bestärkt, welche die Durchmusterung anderer Schnitte ergibt. Einmal finden sich im Innern der Scheinlinse selbst, ihrer Oberfläche genähert, epithelähnliche Zellkomplexe die von einer feinen strukturlosen Membran umzogen sind. Wir erkennen in ihnen kapselproduzierende

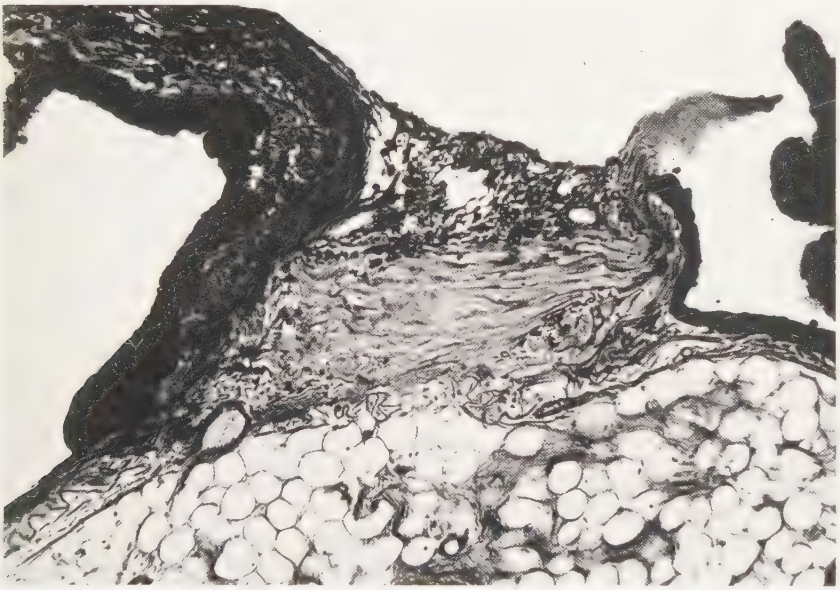


Abb. 6. Oberfläche der Pseudophakia fibrosa, hintere Synechien, Kapselreste

Linsenepithelien wieder, wie wir sie bei unserer Beobachtung aus dem Jahre 1936 in viel eindrücklicherer Form beschrieben haben. Zweitens sieht man an der Hinterwand der Pseudolinse einen Bindegewebsstrang, der an zwei Stellen ein deutliches größeres Gefäßlumen enthält. Ein ganz ähnlich strukturiertes Gefäß geht vom Rande der Papille aus, es handelt sich hier um die A. hyaloidea persistens.

Der übrige Befund ist von geringerem Interesse, die Gewebsveränderungen sind im wesentlichen Folge eines Buphthalmus mit tiefer randständiger glaukomatöser Sehnervenexkavation und konsekutiver Opticusatrophie. Der Buphthalmus mäßigen Grades ist ein sekundärer. Offenbar ist es im Anschluß an die Linsenresorption zu einer recht schweren Iridocyclitis gekommen, ihre Folgen sind noch an Hand hinterer und vorderer Synechien erkennbar, schon der Kammerwinkelverschluß spricht gegen primären Hydrophthalmus.

Unsere histologische zusammenfassende Diagnose lautet: Pseudophakia fibrosa oder bindegewebige Scheinlinse bei Zeichen von Persistenz von A. und Membrana hyaloidea. Zeichen durchgemachter schwerer Iridocyclitis offenbar im Anschluß an den kataraktösen Zerfall und die Resorption der primären Linse entstanden. Verschluß des

Kammerwinkels, Seclusio pupillae, sekundärer Buphthalmus mit tiefer glaukomatöser Opticusexkavation. Hochgradige Atrophie des zweiten und dritten retinalen Neurons. Hochgradige Verdünnung von Cornea, Sklera und Aderhaut, Staphyloma corneae, partieller Keratoglobus, schwere glaukomatöse Cornea-Degeneration, z. T. nach Art einer bandförmigen Trübung. Heterotope Differenzierung von Netzhautgewebe im Bereich der Pars plana corporis ciliaris.

Wenn Ida Mann in der neuesten, 1957 erschienenen Auflage ihrer so hervorragenden Darstellung der Developmental abnormalities of the eye bei Besprechung der scheinbaren oder sekundären Aphakie, eben der Pseudophakia fibrosa, das primäre Geschehen in der Degeneration und Verflüssigung der Linsenfasern mit konsekutiver Schädigung der Kapsel sieht, so können wir dem nicht beipflichten. In unserem 1936 beschriebenen Fall sind nur jene Teile der Linse kataraktös, die in Kontakt mit dem Bindegewebe stehen. Ebenso scheint uns die Annahme, daß eine primär zu dünne Kapsel spontan rupturiert, wenig wahrscheinlich. Die Linsenkapsel ist im Fall von 1936 im Gegenteil auf weiten Strecken der Rückfläche eher dicker, als der Norm entspricht.

Zusammenfassend möchten wir formulieren: Die Membrana hyaloidea persistens, das partielle Persistieren des primären Glaskörpers ist eine Hemmungsmißbildung, die sich gelegentlich in hypertrophischer Form manifestieren kann. Sie tritt im Verein mit anderen Mißbildungen des Auges auf, deren letzte Ursache wir nicht kennen, und deren einseitiges Auftreten wir nicht erklären können. Diese Persistenz von retrolentalem Bindegewebe kann zur Schädigung der Linsenkapsel und sekundärer Kataraktbildung führen. Die Alteration der Linsenkapsel durch das Bindegewebe kann eine Ruptur dieser Grenzmembran zur Folge haben, mit der Konsequenz des Eindringens von Mesenchym in die jetzt der Resorption verfallende Linse. Die Pseudophakia fibrosa oder bindegewebige Scheinlinse stellt einen möglichen Endausgang dieses Geschehens dar.

Es resultiert bei dieser Gelegenheit ein weiteres Beispiel für den von Werthemann in seiner Darstellung der allgemeinen Teratologie formulierten Hinweis, wonach ein Organ bei seiner Entwicklung auf ein anderes angewiesen sein kann. In unserem Fall führt eine primäre Hemmungsmißbildung, die Persistenz des früheren Glaskörpers zu einer sekundären Mißbildung der Linse, sei es zur Katarakt, zur sekundären Aphakie oder eben zur Pseudophakia fibrosa.

Literatur

Czermak, W., u. H. Ulbrich: Arch. Augenheilk. **57**, 79 (1907). — Gifford, S. R., and I. S. Latta: Amer. J. Ophthalm. **3**, 565 (1923). — Grolman, W. v.: Graefes Arch. **35**, 187 (1889). — Mann, I.: Developmental abnormalities of the

eye, London, Brit. Med. Assoc., 2. Aufl. 1957. — Pollock, I.: Trans. Ophthalm. Soc. Lond. **263** (1923). Ref. Klin. Mbl. **72**, 558 (1924). — Reese, A.: Amer. J. Ophthalm. **29**, 1 (1946). — Rintelen, F.: Graefes Arch. **135**, 120 (1936). — Scheerer, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. **70**, 335 (1923). — Werthemann, A.: Allgemeine Teratologie. In Handbuch der allgemeinen Pathologie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — Winning, C. H. O. M. v.: Retrolental fibroplasia 's-Gravenhage Trio. 1952.

Prof. Dr. Fr. Rintelen,
Ophthalmologische Klinik und Poliklinik der Universität Basel

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 420—432 (1957)

Aus der Universitäts-Augenklinik (Direktor: Prof. Dr. H. Gasteiger) und der Universitäts-Nervenklinik (Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Thiele) der Charité, Berlin

Über einen Fall mit sehr seltenen Pupillenstörungen

Von

G. Pietruschka und W. Stumpf

Zu den größten Seltenheiten zählen die paradoxen Konvergenzreaktion (p. K. R.) und das Abduktionsphänomen (Abd. Ph.). Von beiden Störungen sind bisher nur wenige Fälle bekannt geworden. Ein gleichzeitiges Bestehen dieser beiden so seltenen Störungen wurde noch nicht beobachtet. Außer diesen beiden genannten Pupillenstörungen weist unser Fall noch eine Adduktionsmydriasis (paradoxes Adduktionsphänomen) beiderseits und eine paradoxe Lidschlußreaktion der linken Pupille auf. Über einen solchen erstmalig festgestellten Fall soll hier berichtet werden. Um die Problematik unseres Falles von vornherein herauszustellen, halten wir es für notwendig, vorher auf die Literatur näher einzugehen. Zunächst soll auf die p. K. R. und auf das Abd. Ph. eingegangen werden, anschließend auf das Adduktionsphänomen und auf die Lidschlußreaktion.

Die ersten 2 Fälle von p. K. R. wurden 1896 von Vysin veröffentlicht. Weitere Fälle wurden durch Bauer, Kuhlmann, Friedenthal, Spiller, Menninger v. Lerchenthal, Brunton, Breiger und Kause bekannt. Die letzten 2 Publikationen stammen von Weill und Nordmann (1933) und von Kikkwa (1935). Unser Fall folgt also nach einem zeitlichen Abstand von mehr als 20 Jahren, und die Zahl aller bisher bekannt gewordenen Fälle von p. K. R. beträgt höchstens 15. Die Nomenklatur für diese Pupillenstörung ist nicht einheitlich. Vysin, Menninger v. Lerchenthal u. a. sprechen von einer perversen Pupillenreaktion, Kuhlmann spricht von einer paradoxen Konvergenzreaktion, Kause von einer paradoxen Naheinstellungsreaktion und Weill und Nordmann bezeichnen sie als umgekehrte Konvergenzreaktion. Da die Konvergenz sowohl bei der physiologischen als auch bei der paradoxen Pupillenreaktion entscheidend ist, halten wir die Bezeichnung „paradoxe Konvergenzreaktion" (p. K. R.) für die am besten geeignete. Bei einem Teil der Fälle bestand die p. K. R. nur einseitig (Bauer, Kuhlmann, Friedenthal, Spiller), bei den übrigen Fällen beidseitig. Bei den Fällen von Bauer, Kuhlmann, Friedenthal, Spiller, Weill und Nordmann kam eine Lues cerebri ätiologisch in Betracht, bei den Fällen von Vysin einmal eine traumatische Hysterie, das andere Mal eine

Migräne, bei dem Fall von Menninger v. Lerchenthal eine Katatonie, von Breiger eine Dementia praecox, von Brunton Alkoholneuritis, während bei den übrigen, meistens beidseitigen Fällen die Ätiologie völlig in ein Dunkel gehüllt blieb. Ausgenommen den Fall von Weill und Nordmann, handelte es sich um männliche Patienten. Bei den komplizierten Vorgängen, die jeder Pupillenreaktion zugrunde liegen, ist es nicht verwunderlich, daß auch über die Pathogenese der p. K. R. von den einzelnen Autoren verschiedene Meinungen, welche über die Bedeutung von Hypothesen nicht hinausgehen, geäußert wurden. Vysin, Menninger v. Lerchenthal und Kause nehmen bei ihren Fällen keine grob anatomische Läsion der Nervenbahn an. Es soll sich nach diesen Autoren hierbei nur um eine funktionelle Störung unbekannter Art, wobei eine allgemeine Konstitutionsschwäche das auslösende Moment darstellt, handeln. Nach Bauer ist es bei diesem Phänomen der Sphincter selbst, dem die paradoxe Reaktion auf normale Reize zuzuschreiben ist. Kuhlmann nimmt für seinen Fall eine Störung zwischen Hirnrinde und Oculomotoriuskern an. Auch Kause verlegt den Sitz der Störung bei einem Teil der Literaturfälle, bei denen Licht- und Lidschlußreaktion erhalten waren, in ein supranucleäres Zentrum. Nach Behr besteht zwischen Konvergenzreaktion der Pupille und Lidschlußreflex ein enger Parallelismus. Ist die Konvergenzreaktion trotz Lichtstarre erhalten, dann ist auch die Lidschlußreaktion erhalten und umgekehrt. Wenn also die Lidschlußreaktion erhalten ist, müßte bei der p. K. R. die Störung nicht in der Wurzel für die Konvergenzreaktion, sondern oberhalb derselben gesucht werden. Es müßte sich bei der p. K. R. um eine supranucleäre, den Sphincterkern nicht betreffende Störung handeln, die wir in den subcorticalen Bahnen und im Zentrum für die Naheinstellungsreaktion zu suchen haben (Kause).

Bei dem an Lues cerebri leidenden Patienten von Friedenthal fehlten der Licht- und Lidschlußreflex, sowie die psychische und sensible Pupillenreaktion, was auf eine Läsion des Sphincterkerns oder seiner zentrifugalen Bahn hinweist. Bei dem Patienten von Kuhlmann (11jähriger Junge mit Lues congenita) war die Lichtreaktion ebenfalls erloschen. Die psychische und Lidschlußreaktion waren dagegen auslösbar. Bei den nicht luetischen Patienten von Kause und Kikkwa waren außer der p. K. R. alle anderen Pupillenreaktionen normal.

Bei dem Fall von Kause bestand eine erhöhte Inanspruchnahme der Akkommodation. Kause spricht sogar von einem akkommodativen Spasmus. Kause geht davon aus, daß es neben dem Zentrum für Akkommodation und Konvergenz noch ein 3. für die Naheinstellungsreaktion gibt. Die paradoxe Naheinstellungsreaktion wäre durch eine rasche Ermüdbarkeit bzw. Schwäche des Naheinstellungszentrum zu verstehen.

Nach Renard und Massonet-Naux werden bei der Konvergenzmitbewegung diencephale, mesencephale und corticale Erregungen gekoppelt. Konvergenz und Pupillenkontraktion sind streng aneinander gebunden, während Akkommodation und Pupillenkontraktion unabhängig voneinander sind. Pathologische Fälle mit isolierter Konvergenzlähmung sind selten. Normalerweise beträgt die Konvergenzverengung $^1/_4$—$^3/_4$ mm; sie ist aber stark von der Ausgangsweite abhängig. Nach Behr ist anzunehmen, daß die Naheinstellungsreaktion sowohl auf einer aktiven Innervation des Sphincters wie auf einer genau dosierten Erschlaffung des Dilatators beruht. Es dürfte aber bei der Konvergenzreaktion die Tonussteigerung im Sphincter wegen der stärkeren Verschiebung des Stromablattes über das Pigmentblatt im Vordergrund stehen.

Bielschowsky nimmt einen selbständigen Ursprung der für die Konvergenzreaktion bestimmten Wurzeln des Sphincternerven an. Schädigung oder angeborene Minderwertigkeit dieses Kernabschnittes hätten Konvergenzstarre zur Folge.

Poos meint, daß die Naheinstellungsreaktion sowie die Lidschluß-, Schlaf- und Operationsreaktion rein ocular bedingt und nicht unmittelbar vom Zentralnervensystem abhängig sind. Es handelt sich bei der Konvergenzreaktion nur um eine mechanische Entspannungsmiosis, bei der es hinsichtlich des zentralen Impulses nur auf die Innervation des M. ciliaris ankommt.

Nach einem Bericht von A. v. Graefe (1854) habe Müller als erster beobachtet, daß sich beim Hund auf Nahblick die Pupillen erweitern.

Kommen wir nun zum Abduktionsphänomen. Nach Behr versteht man darunter ein umgekehrtes Tournaysches Phänomen. Unter normalen Bedingungen weist bei Seitwärtsblick die Pupille am abduzierten Auge eine Erweiterung auf, während die Pupille auf dem adduzierten Auge sich meistens in ihrer Weite nicht verändert und nur selten verengt. Die Erweiterung der Pupille am abduzierten Auge soll nach Tournay (1917) erst nach einem Intervall von 3—5 sec auftreten und 0,5 mm betragen. Nach Behr dürfte das Tournaysche Phänomen orbital bedingt sein. Beim Seitwärtsblick tritt vielleicht eine Zerrung der kurzen Ciliarnerven durch die Abduktion ein, wodurch die Reizleitung vom Ganglion ciliare zur Iris behindert wird. Nach Renard und Massonet-Naux handelt es sich bei der Reaktion nach Tournay um einen Sonderfall einer einseitigen, selbständigen Pupillenmitbewegung bei Konvergenz. Aliquo-Mazzei fanden unter 2340 Fällen Normaler und Fehlsichtiger sowie mit verschiedenen Nervenkrankheiten Behafteten in 80% der Fälle eine positive Tournaysche Reaktion. Verfasser meint, daß auch für die Dilatation ein corticales Zentrum besteht, das unweit des Zentrums für die assoziierten Bewegungen der Lateralität des Auges

liegen müßte. Dieses Zentrum wird bei Seitwärtsbewegungen des Bulbus gereizt und zwar in der dem Blick entgegengesetzten Hemisphäre und bewirkt dann eine aktive Dilatation der Pupille, die im abduzierten Auge stärker ist, wodurch die Anisokorie entsteht.

In manchen Fällen von absoluter, seltener auch von reflektorischer Pupillenstarre stellt sich eine pathologische Mitbewegung des Sphincters mit der Abduktion ein (von Graefe 1856, Sichel 1876, Samuelsohn 1894, Jessop 1885, Bielschowsky 1904, Behr 1920). Nach Behr tritt eine Pupillenverengung in der Mehrzahl der Fälle nur ein, wenn der Impuls der Seitwärtswendung ein abnorm starker ist, wenn der vergebliche Versuch gemacht wird, durch gesteigerte Innervation die extreme Abduktionsstellung noch zu verstärken, weiterhin dadurch, daß die Pupillenverengung nicht sofort mit dem Beginn der forcierten Seitwärtswendung, sondern erst einige Zeit später auftritt. Sofort mit dem Aufhören der übermäßigen Abduktionsinnervation beginnt die Erweiterung. Die Lidschlußreaktion ist nach Behr bei den Fällen mit Abd. Ph. abnorm stark auslösbar. Das Abd. Ph. tritt nur bei horizontaler Seitwärtsbewegung und nicht beim Blick nach seitlich oben bzw. unten auf. Es kann auch ausgelöst werden, wenn der Bulbus mittels einer Pinzette in der Mittelstellung fixiert wird, wobei der Patient versucht, den Widerstand durch forcierte Innervation zu überwinden. Eine periphere Reizwirkung auf die hinteren Ciliarnerven (durch Rollung des Bulbus) kann daher ausgeschlossen werden (Behr). Die Kombination des Abd. Ph. mit einer reflektorischen Starre weist vielmehr auf eine zentrale Übertragung des Abduktionsreizes auf die Sphincterbahn hin.

Nach Behr besteht die Möglichkeit, daß innerhalb des supranuclearen Herdes der vom pontinen Blickzentrum durch Vermittlung des hinteren Längsbündels in das gleichzeitige Oculomotoriuskerngebiet einstrahlende Seitwärtswendungsimpuls auf die unmittelbar benachbarte Bahn der Lidschlußreaktion (Facialiskern-Sphincterkern) überspringt und so zum Sphincterkern gelangt.

Kramer berichtete über einen Fall mit angeborener einseitiger Lähmung sämtlicher vom Oculomotorius innervierten äußeren Augenmuskeln, Exophthalmus, Licht- und Konvergenzstarre, dagegen Verengerung der Pupille bei Abduktion und beim Lidschluß. Ätiologie unbekannt. Nach Ansicht des Verfassers handelte es sich dabei um eine angeborene Störung.

Bielschowsky beobachtete Fälle, wo das Abd. Ph. ohne forcierte Innervation sofort mit Beginn der Seitwärtswendung auftrat. Auch war die Lidschlußreaktion nicht auslösbar. Für diese Fälle muß nach Behr angenommen werden, daß durch krankhafte Zustände im Sphincterkern der einfache Seitwärtswendungsimpuls vom pontinen Blickzentrum durch Vermittlung des hinteren Längsbündels nicht nur dem

gleichzeitigen Internuskern, sondern auch zugleich dem Sphincterkern zugeleitet wird.

Pathologische Mitbewegungen der Pupille können aber auch mit einzelnen, vom Oculomotorius versorgten Muskeln auftreten. Sie treten sowohl bei zentralen wie bei peripheren Lähmungen des Oculomotorius auf. Es fehlt in diesen Fällen das reizlose Intervall und es genügt für ihre Auslösung die gewöhnliche Innervation des exterioren Muskels. Sie erfordern keine forcierte Innervation. Es handelt sich um eine periphere, lokalisierte Störung mit vollkommener oder unvollkommener absoluter, seltener auch reflektorischer Starre oder Ophthalmoplegia interna.

Mit Lipschitz (1906) lassen sich diese Mitbewegungen ungezwungen durch die auch anatomisch gestützte Annahme erklären, daß die sich regenerierenden Nervenfasern in falsche Bahnen gelangen und dadurch peripherwärts mit heterogenen Elementen, in diesem Fall also mit den Pupillenfasern, in Verbindung treten (Behr).

Die Möglichkeit einer solchen peripheren Entstehungsweise zeigen die Ergebnisse der Affenexperimente von Marina (1903; zit. nach Renard und Massonet-Naux), wo die geraden Einwärts- und Auswärtswender durch Transplantation vertauscht wurden. Dabei konnte beobachtet werden, daß bei Innervation des nunmehr Divergenz bewirkenden M. rect. med. Pupillenverengerung auftrat, entsprechend der zentralen Koppelung der Bewegungsimpulse.

Jessop beobachtete einen bilateralen Fall, während sonst das Abd. Ph. nur einseitig beobachtet wurde.

Behr sah einen Fall, wo am betreffenden Auge der Abducens gelähmt war, dennoch aber der bloße Willensimpuls zum Seitwärtsblicken genügte, um die Miosis in Erscheinung treten zu lassen.

Blatt und Salus stehen mit ihrer Ansicht, es handele sich im Grunde um eine physiologische, aus Anastomosen zwischen Oculomotorius und Abducens resultierende Reaktion, die freilich unter pathologischen Verhältnissen in Erscheinung trete, vereinzelt da. An der pathologischen Natur der Abduktionsmiosis, die namentlich bei syphilogenen Affektionen des Zentralnervensystems (Tabes dorsalis, progressive Paralyse, Lues cerebro-spinalis) zur Beobachtung gelangt, ist schon angesichts ihrer, der normalen Tournayschen Reaktion direkt gegenläufigen Erscheinungsweise wohl kein Zweifel möglich.

Nach Renard und Massonet-Naux tritt bei der Reaktion nach Tournay am adduzierten Auge Pupillenverengerung, am abduzierten Auge Erweiterung auf.

Die zuerst von Marina festgestellte Pupillenverengerung am stark adduzierten Auge scheint nach Chenet und Noyer seltener und weniger ausgesprochen zu sein als die Erweiterung am abduzierten Auge (zit.

nach R. Bing und A. Franceschetti). Nach Behr beweist das Fehlen einer Pupillenverengerung bei den seitlichen Augenbewegungen auf dem adduzierten Auge, daß die Erregung des Kernzentrums des Musculus medialis allein nichts mit der Naheinstellungsreaktion der Pupille zu tun hat.

Behr hält die synergische Verengerung der Pupille, welche auch mit den einzelnen vom Oculomotorius versorgten, äußeren Augenmuskeln auftreten kann, für pathologisch. Er beschreibt derartige Fälle und zwar 2mal bei beginnender bzw. vollkommener reflektorischer Starre, einmal bei Ophthalmoplegia interna und 2mal bei fast kompletter Oculomotoriuslähmung. Bei 2 Fällen konnte gezeigt werden, daß das Adduktionsphänomen (Adduktionsmiosis) bei ganz intakter Funktion des äußeren Oculomotorius eintreten kann. Im 1. Fall ließ die normale Konvergenzreaktion vermuten, daß die Störung supranucleär im Bereich des Verbindungsapparates zwischen ascendierender pupillomotorischer Bahn und Kern gelegen ist, während im 2. und 4. Fall die gleichmäßige Beeinträchtigung der Konvergenz- und Lidschlußreaktion mehr auf eine Lokalisation diesseits des Kerngebietes (von der Pupille aus gesehen) hinweist. Im 3. Fall sprach die prompte Lidschlußreaktion bei kompletter Oculomotoriuslähmung mehr für einen nucleosupranuclearen Sitz des Herdes. Ähnliche Fälle sind auch von Bielschowsky, Sattler und Jessop beobachtet worden (C. Behr, Klin. Mbl. Augenheilk. *67*, 383 (1921)).

Auf diese Darstellung von Behr möchten wir deswegen hinweisen, weil bei unserem später zu besprechenden Fall ebenfalls eine Weitenveränderung der Pupillen bei Seitwärtsblick und zwar nicht nur am abduzierten Auge, sondern auch am adduzierten Auge zu beobachten ist. Wir möchten vorausschicken, daß es sich bei unserem Fall nicht um eine Adduktionsmiosis (Adduktionsphänomen nach Behr), sondern um eine Adduktionsmydriasis, also um ein paradoxes Adduktionsphänomen handelt.

Die Lidschlußreaktion wird von Behr als typische Mitbewegung mit der Innervation des gleichseitigen Augenfacialis aufgefaßt. Nach Bumke ist sie eine physiologische Erscheinung, die allerdings durch pathologische Veränderungen, besonders durch solche der Lichtreaktion, deutlicher nachweisbar wird, vor allem bei reflektorisch und absolut starren Pupillen. Nach Behr unterliegt es keinem Zweifel, daß die Lidschlußreaktion eine selbständige Pupillenbewegung darstellt, die rein durch nervöse Einflüsse ausgelöst wird.

Nach dieser Literaturübersicht soll nun der von uns beobachtete Fall beschrieben werden.

Es handelt sich um eine 56jährige Patientin, die sich wahrscheinlich durch ihren ersten, angeblich geschlechtskranken Ehemann, mit dem sie von 1930—1935 verheiratet war, eine Luesinfektion zugezogen hat.

Ohne weitere Prodromi kam es 1951 zu Unsicherheit beim Gehen, besonders im Dunkeln. Patientin zog sich damals einen Achillessehnenriß rechts zu. Außerdem traten öfter heftige Schmerzen in beiden Waden auf. Seit 1954 bestanden Schielen und zeitweilig Doppeltsehen. Vorübergehend kam es zu Fieber mit Schleimabgang beim Stuhl. 30 kg Gewichtsabnahme in den letzten 2 Jahren. Aus der Vorgeschichte ist ferner zu erwähnen, daß die Patientin 1916 wegen einer Lungentuberkulose in einer Lungenheilstätte war. Keine Geschwister, keine Kinder. Keine Fehlgeburten. Familiär keine Auffälligkeiten. Menopause seit dem 53. Lebensjahr.

Befund

Etwas reduzierter Allgemeinzustand. Leichte Herzinsuffizienz bei Hypertonus mit Stauungserscheinungen, vornehmlich im großen Kreislauf (angedeutet prätibiale Ödeme).

Neurologisch: Beiderseits geringe Ptosis mit kompensatorischen Stirnfalten. Angedeutete Facies tabetica. Cornealreflexe beiderseits nicht ganz prompt, seitengleich. Geringe motorische Schwäche im Bereich des linken Facialis-Mundastes. An den unteren Extremitäten deutliche Hypotonie mit Taschenmesserzeichen, Areflexie. Keine pathologischen Finger- und Zehenreflexe. Kniehackenversuch beiderseits etwas ausfahrend, Stehen mit geschlossenen Füßen unsicher. Beim Romberg starkes Schwanken mit Fallneigung. Gang unsicher, deutliche Ataxie bei Erschwerungen (Blind- und Seiltänzergang). Hüpfen auf keinem Bein möglich. Zehenlage wird beiderseits nicht sicher erkannt. Tiefendruckschmerz beider Beine im Vergleich zu den Armen deutlich herabgesetzt. Keine sichere Einschränkung der Oberflächenempfindungen.

Sprache etwas verlangsamt, manchmal unsicher; Testwörter werden umgestellt und verwaschen oder mit Silbenauslassung wiedergegeben. Psychisch: Verlangsamt, weitschweifig, kritikschwach, leicht euphorisch-läppisch mit Affektinkontinenz. Keine wahnhafte Verarbeitung, keine Halluzinationen, noch ausreichend geordnet. Die Intelligenzleistungen zeigen keine schweren Ausfälle, lassen aber eine leichte Einschränkung gegenüber früher vermuten.

BSG 38/74 mm, Blutbild und Urin o. B. Blutuntersuchung vor der Behandlung: Wa.R. mit 2 Extrakten negativ, Kolmer ++++, Citochol +, Kahn-R. +/+, Meinicke KR. ∅.

Liquor vor der Behandlung: Original-Wa.R. bei 0,2 cm³ ++, bei 0,6 cm³ ++++, Kolmer ++++. Gesamteiweiß nach Kafka 2,0. Globulinvermehrung auf 1,1, erhöhter Albumin-Globulin-Quotient auf 1,0. Zellzahl: 19/3 (Lymphocyten). Die Normomastixreaktion zeigte eine etwas verbreiterte Tabeszacke, die Salzsäure-Collargol-Reaktion eine mittlere Fällungszone.

Röntgenologisch wurden schwere Arthropathien festgestellt. Die Luftencephalographie nach Lindgren ergab bei einem Luft-Liquoraustausch von 88/85 cm³ nur unvollkommene Füllung der Ventrikel. Regelrecht erschienen die basalen Cisternen, der hintere Abschnitt des 3. Ventrikels, der Aquädukt und der 4. Ventrikel.

Im Elektroencephalogramm: Flaches α-Wellenbild, kein Anhalt für pathologische Veränderungen (Sieke):

Röntgen-Schädel: Vermutlich senile Hyperostosis des Schädeldaches. Innenfläche o. B., keine endokraniellen Verkalkungen, keine Drucksymptome. Die Sella ist nicht vergrößert, Konturen ausreichend. P. a.: Orbitale Wandungen und Konturen o. B., Nebenhöhlen ausreichend pneumatisiert.

Rhese: Beide Foramina opt. o. B.

Die HNO-ärztliche Untersuchung ergab: Normales Hörvermögen beiderseits. Die Vestibularisprüfung zeigte eine normale und seitengleiche Erregbarkeit beider

Labyrinthe. Ein Spontan-, Kopfschüttelnachnystagmus oder ein Lagenystagmus waren nicht vorhanden. Lediglich bei der calorischen Prüfung der Labyrinthe fiel auf, daß auf dem linken Auge ein abgeschwächter Nystagmus auftrat, während er auf dem rechten Auge normal war.

Augenbefund. Die 1. Augenuntersuchung erfolgte am 29. 5. 56. Das linke Auge stand etwas einwärts und konnte nicht ausgiebig schläfenwärts gewendet werden (Abduktion nur bis zur Mitte der Strecke zwischen Geradeausblick und extremem Seitenblick möglich). An beiden Bulbi besteht mäßige, aber dennoch deutliche Blickschwäche nach oben, rechts gering mehr als links. Kein Nystagmus. Äußerlich reizlos. Hornhaut klar, spiegelnd. Vorderkammer mitteltief, sauber. Iris reizlos und regelrecht. Linse und Glaskörper klar. Augenhintergrund: Papille scharf begrenzt, vital, Gefäße von normaler Weite und Beschaffenheit. In der Macula geringfügige Pigmentverschiebungen, rechts mehr als links.

Augeninnendruck beiderseits 18 mm Hg.

Visus rechts: 6/9; +1,25 sph. = 6/4; +5,0 sph. = Nieden I/30 cm. Links: 6/9 p; +1,0 sph. = 6/6; +5,0 sph. = Nieden I/30 cm.

Die Skiaskopie bei durch Atropin erweiterten Pupillen ergab folgende Refraktion: rechts 1,5 dptr. Hypermetropie; links 1,0 dptr Hypermetropie.

Bei Miosis und Fixation auf die Skiaskopierlampe betrug die Hypermetropie rechts 2,5 dptr., links 2,0 dptr. Daraus ergibt sich ein dem Alter der Patientin entsprechendes normales Akkommodationsvermögen von 1 dptr. Die Gesichtsfelduntersuchungen am Maggiore, Bjerrumschirm und Haitz zeigten nicht Pathologisches. Das Doppelbildschema nach Harms ergab das Vorliegen einer Abducensparese links. Die Hornhaut- und Bindehautsensibilität war beiderseits herabgesetzt. Netzhautarteriendruck (NAD) rechts = 58 mm Hg diastolisch, 106 mm systolisch. links: 56 mm Hg diastolisch, 106 mm Hg systolisch.

RR: 170/100. Augeninnendruck beiderseits 18,5 mm Hg. Die absoluten Werte des NAD sind also gegenüber dem Brachialisarteriendruck erhöht. Der Netzhautarteriendruckmittelwert (NADm) beträgt beiderseits 78 mm Hg. Dieser Wert ist nach den Formeln von Weigelin gegenüber dem Normalwert um +8,0 erhöht. Der Brachialisarteriendruckmittelwert (Br. ADm) beträgt 129. Nach Weigelin beträgt das Verhältnis des Radius der A. carotis interna in der Systole zum Radius in der Diastole r_s/r_d = 1,09. Aus dieser Berechnung ergibt sich eine intrakranielle Kreislaufstörung bei unserer Patientin im Sinne einer Erweiterung der zuführenden großen Arterien (A. carotis interna, A. ophthalmica) im Verhältnis zu den Arteriolen. Die intrakraniellen kleinen Gefäße sind also im Verhältnis zu den großen Arterien eng. Dieser Befund bei unserer Patientin deutet am meisten auf eine Sklerose der Hirngefäße hin.

Pupillenbefund. Beim Geradeausblick im hellen Raum Pupillenweite rechts 2,5 mm, links 3,0 mm. Pupille rund und von normaler, zentrischer Lage. Pupillarsaum frei von pathologischen Veränderungen. Keine Lichtreaktion, weder direkt noch indirekt. Bei starker Beleuchtung vor der Spaltlampe hippusartige, geringe Verengungen und Erweiterungen. Bei Konvergenz beiderseits deutliche Pupillenerweiterung. Die Pupillenerweiterung betrug bei einer Entfernung des fixierten Gegenstandes von 13 cm auf beiden Augen gut 1 mm. Bei einer Entfernung des fixierten Gegenstandes von 30—20 cm bei vorherigem Blick in die Ferne war keine Veränderung der Pupillenweite erkennbar. Die Pupillenerweiterung begann bei einer Fixation auf weniger als 20 cm und wurde bei einer Entfernung auf 13 cm auffallend deutlich. Diese paradoxe Konvergenzreaktion trat stets unabhängig von den Belichtungsverhältnissen auf. Bei Benutzung der Nahbrille (beiderseits +5,0 sph.) trat die deutliche Konvergenzerweiterung bereits eher auf, bei Entfernung des fixierten Gegenstandes von 18 cm. Bei Fixierung beider Bulbi genau

in Mittellage mit je einer Faßpinzette durch Fassen der Conjunctiva im nasalen Lidspaltenbereich nahe am Limbus corneae (2 Untersucher) und anschließender Aufforderung, auf einen nahen Gegenstand zu konvergieren, erweitern sich beide Pupillen deutlich um 1 mm, obwohl eine Konvergenzstellung völlig verhindert wird. Daraus ergibt sich, daß der Impuls zum Nahesehen bei unserem Fall bereits genügt, um eine paradoxe Konvergenzerweiterung der Pupillen hervorzurufen.

Die Konvergenzerweiterung tritt bei naher Fixation sowohl bei Geradeausblick, als auch bei Aufwärts- und Abwärtsblick auf. Bei Auf- und Abwärtsblick ohne Konvergenz keine Pupillenveränderungen. Weicht ein Auge bei der anstrengenden nahen Fixation nach außen ab, ist auf diesem Auge keine Pupillenerweiterung feststellbar.

Bei Seitwärtsblick tritt eine stark ausgeprägte, paradoxe Tournaysche Reaktion auf. Auf dem abduzierten Auge verengt sich die Pupille um etwa 1 mm, auf dem adduzierten Auge erweitert sich die Pupille um mehr als 1 mm.

Diese paradoxe Reaktion (Abduktionsphänomen) tritt sehr deutlich auch bei Blick nach rechts und links oben bzw. unten auf. Die Pupillenverengeung am linken Auge bei Abduktion tritt in gleicher Stärke wie auf dem rechten Auge (bei Rechtsblick) auf, obwohl hier die Abduktion infolge der Abducensparese nur etwas über die Mittellinie hinaus möglich ist. Aber auch rechts setzt die Abduktionsmiosis bereits auf der halben Strecke zwischen maximaler Abduktionsendstellung und Mittelstellung ein. Die maximale Abduktion ist beiderseits auf die Abduktionsmiosis ohne Einfluß. Die Miosis ist bereits auf der halben Abduktionsstrecke maximal. Auch beim Vorsetzen der Nahkorrektion (beiderseits +5,0 sph.) ist das Abd. Ph. unverändert auslösbar. Gleichzeitig mit dem Abd. Ph. tritt bei Seitwärtsblick auf dem adduzierten Auge eine deutliche Pupillenerweiterung um mehr als 1 mm auf. Dieses Phänomen möchten wir als paradoxes Adduktionsphänomen bezeichnen. Soweit uns die Literatur zugängig war, ist dieses Phänomen bisher noch nicht beobachtet worden. Die Pupillenerweiterung auf dem adduzierten Auge ist stärker ausgeprägt als die Verengerung auf dem abduzierten Auge. Während die Abduktionsmiosis erst nach einer kurzen Latenzzeit und nach einer bereits erfolgten Abduktionsbewegung der Augäpfel um eine bestimmte Strecke einsetzt, erweitern sich die Pupillen bei der Adduktion ohne Latenzzeit und sofort nach Überschreiten der Mittellinie, wobei die Erweiterung bis zur stärksten Einwärtsstellung der Augäpfel ständig bis zum Maximum zunimmt. Genauso wie beim Abd. Ph. tritt das paradoxe Adduktionsphänomen bei unserer Patientin auch beim Blick nach seitwärts oben und unten auf. Beide Phänome sind auch nur auf einem Auge in gleicher Stärke nachweisbar, wenn das 2. Auge abgedeckt wird. Beim Vorsetzen der Nahkorrektion ist das paradoxe Adduktionsphänomen genauso wie das Abd. Ph. unverändert auslösbar. Bei Fixation eines oder beider Bulbi in Mittelstellung (Psicain, Faßpinzette) tritt die Pupillenerweiterung auf dem Auge, das einen Adduktionsimpuls hat, und eine Pupillenverengerung auf dem Auge, das einen Abduktionsimpuls hat, genauso ausgeprägt und deutlich auf, als wenn diese Bewegungen der Bulbi tatsächlich erfolgt wären. Genauso wie bei der p. K. R. können auch das Abd. Ph. und das paradoxe Adduktionsphänomen nur durch einen bloßen Bewegungsimpuls ausgelöst werden, ohne daß die entsprechenden Bewegungen der Bulbi tatsächlich erfolgen. Daraus folgt, daß es sich bei beiden paradoxen Reaktionen nicht um eine mechanische Mitbewegung handeln kann, sondern um eine wahrscheinlich zentral lokalisierte Innervationsstörung.

Lidschlußreflex. Bei Prüfung der Lidschlußreaktion nach den Vorschriften von Behr (Festhalten des Ober- und Unterlides eines Auges mit den Daumen beider Hände des Untersuchers und energische Aufforderung, das Auge zu schließen)

bleibt bei unserer Patientin trotz energischer Innervation und deutlich fühlbarer Kontraktion der Lid- und Stirnmuskulatur das Bellsche Phänomen aus. Die Bulbi verbleiben in Geradstellung. Dadurch ist die Beobachtung der Pupillenveränderungen bei unserem Fall erleichert. Nach Behr kommen bei Prüfung der Lidschlußreaktion, wenn auch selten, solche Fälle zur Beobachtung, in denen das Bellsche Phänomen der Fluchtstellung des Bulbus trotz forcierter Lidschlußinnervation fehlt und in denen trotzdem eine energische, synergische Pupillenverengerung auftritt. Rechts läßt sich bei unserem Fall keine sichere Lidschlußreaktion nachweisen. Bei Prüfung durch mehrere Untersucher trat entweder eine vermeintliche, geringe Verengerung oder Erweiterung der Pupille auf. Auf dem linken Auge ist das Ergebnis der Untersuchung eindeutig und gut ausgeprägt. Während des versuchten, aber verhinderten Lidschlusses erweitert sich die Pupille um etwa 1.mm beim Nachlassen der Lidschlußbemühung verengt sich die Pupille deutlich. Es besteht also auf dem linken Auge auch eine eindeutig paradoxe Lidschlußreaktion. (Auch bei verschiedenen Belichtungsverhältnissen.) Eine solche ist unseres Wissens in der Literatur ebenfalls noch nicht beschrieben. Alle bisher beschriebenen Untersuchungen wurden von mehreren Untersuchern sowohl der Augenklinik als auch der Nervenklinik seit mehr als 7 Monaten mit unveränderten Ergebnissen durchgeführt.

Nach Schlesinger soll bei maximaler Öffnung der Lider und Hebung der Augenbraue, also bei Innervation der Stirnmuskulatur, eine Pupillenverengerung als Mitbewegungsreaktion (sog. „Frontalisreflex") des Sphincter iridis bei vielen Menschen auftreten. Bei unserer Patientin zeigte die Pupille keine Reaktion bei Prüfung dieses Phänomens.

Pharmakologische Prüfungen. Nach Einträufelung von 3 Tropfen Cocain 5%ig, Homatropin $^1/_2$%, Atropin 1%, Scopolamin $^1/_4$%, Adrenalin, Veritol, Mydrial und Linksglaukosan in den Bindehautsack tritt nach $^1/_2$—1 Std beiderseits eine ausgiebige Mydriasis auf. Nach Einträufelung von Pilocarpin 2% und Eserin $^1/_4$% verengen sich die Pupillen maximal.

Die pharmakologischen Prüfungen ergeben eine normale lokale Ansprechbarkeit und normale pharmakologische Reaktionen der Pupillen. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß die pathologischen Pupillenreaktionen nicht lokal, sondern zentral bedingt sind. Nach Cocainerweiterung der Pupillen beiderseits sind die p. K. R., das Abd. Ph. und das paradoxe Adduktionsphänomen noch deutlich nachweisbar (Lidschlußreaktion nicht geprüft).

Nach maximaler Homatropinerweiterung sind diese Reaktionen nur angedeutet, aber doch sicher vorhanden.

Keine sensiblen Pupillenreaktionen (Berührung der Conjunctiva und Cornea, Stich in die Haut). Ammoniakreiz der Nase: Keine Reaktion. Asphyxie: Keine Reaktion. 15 Kniebeugen: Danach keine Reaktion. Chloräthylabkühlung der Haut: Keine Reaktion.

Am 2. 10. 56 führten wir eine Stellatumblockade rechts durch. Danach typischer Horner rechts. Die beschriebenen Pupillenreaktionen sind unverändert nachweisbar, obwohl infolge der Miosis am rechten Auge die Reaktionen wesentlich weniger stark ausgeprägt sind.

Beständigkeit. Während der 7monatigen Beobachtungszeit der Patientin waren die beschriebenen Pupillenreaktionen, welche wöchentlich mindestens einmal kontrolliert wurden, grundsätzlich beständig. Trotzdem wurden gewisse Unterschiede festgestellt. In den ersten Wochen bestand eine deutliche Anisokorie dadurch, daß die linke Pupille weiter war als die rechte. Im Monat August und September 1956 bestand keine sichere Anisokorie. Zeitweise war sogar die rechte Pupille weiter als die linke, meistens jedoch waren beide Pupillen gleich weit. Die anfangs sehr

deutliche und stark ausgeprägte p. K. R. war in den Monaten August und September (1956) ebenfalls wesentlich geringer ausgeprägt. Wohl war die p. K. R. sicher, aber doch ad demonstrandum bereits schwierig auszulösen. Im November bestand wieder der anfängliche Zustand. Das Abd. Ph. war stets unverändert stark ausgeprägt. Die Lidschlußreaktion wurde erst seit September geprüft. Januar 1957 waren alle beschriebenen Pupillenstörungen sehr deutlich nachweisbar[1].

Behandlung erfolgte mit 3 Kuren zu je 15 Mill. E Penicillin, davon 1mal gleichzeitig mit 8 Pyriferinjektionen, außerdem mit Jod-Kali. Nach der Behandlung zeigte sich deutliche Besserung des Liquors und des klinischen Befundes. Die Doppelbilder verschwanden. Die Pupillenphänomene waren aber nur vorübergehend nach der Fieberkur (August) etwas schwächer.

Eine gewisse funktionelle Veränderlichkeit der Pupillenweite und Pupillenreaktion war also im Verlauf von 7 Monaten feststellbar. Qualitativ waren alle pathologischen Reaktionen beständig. Die Veränderlichkeit betraf nur die Quantität der pathologischen Erweiterungs- und Verengerungsreaktionen und zwar nur die der p. K. R.

Auch diese Beobachtung spricht gegen mechanische, lokale Ursachen und für eine zentralnervöse Ursache der paradoxen Pupillenreaktion bei unserem Fall. In diesem Sinne ist ebenfalls zu verwerten, daß sowohl das paradoxe Tournaysche Phänomen sowie das paradoxe Adduktionsphänomen und auch die p. K. R. bei Fixation des Bulbus allein durch den Bewegungsimpuls auslösbar sind. Schließlich spricht der komplexe Charakter der Funktionsänderung eher für die Annahme einer zentralen Störung. Die doppelseitige Blickschwäche nach oben zusammen mit dem Fehlen des Bellschen Phänomens lassen an ein gleichzeitig bestehendes partielles Parinaudsches Syndrom denken. Für eine zentrale Genese solcher abnormen Pupillenreaktionen hat sich jüngst Bonhag ausgesprochen, an Hand eines Falles mit Areflexie der unteren Extremitäten mit paradoxer Lichtreaktion, körperlicher Dysplasie und vegetativer Übererregbarkeit, ohne daß dafür eine sichere Ursache aufgefunden werden konnte. Im Zusammenhang mit familiären psychischen Abwegigkeiten und neuropathischen Symptomen wurde in Analogie zum Adiesyndrom ein heredodegeneratives Leiden vermutet.

Bei unserem Fall handelt es sich wahrscheinlich um eine ausgedehntere Störung der zentralen Koppelung der Bewegungsimpulse im Bereich der Oculomotoriuskerne und deren Verbindungen zu anatomisch und funktionell benachbarten Hirnnervenkernen (Abducens, Facialis, eventuell Trigeminus und Trochlearis) sowie im hinteren Längsbündel. Das würde der von Behr geäußerten Auffassung einer supranucleären Schädigung nur teilweise widersprechen.

[1] Am 28. 1. 57 wurde die Patientin vor der Neurologischen Gesellschaft Berlin demonstriert.

Unser Fall stimmt besonders darin nicht mit Behrs Auffassung überein, daß er dessen Postulat vom Erhaltensein der Lidschlußreaktion als Voraussetzung für das Zustandekommen des Abd. Ph. und der p. K. R nicht erfüllt. Aus dem zur Zeit bekannten topographischen Wissen über die Pupillenreflexbahn lassen sich keine näheren und sicheren Schlüsse für eine Erklärung ziehen.

Es ist zu überlegen, ob bei dieser Beeinträchtigung der Mitbewegung nicht ähnliche Überleitungs- und Assoziationsstörungen im anatomischen Substrat vorliegen, wie sie als vorwiegend corticale Symptome bei der Lues nervosa als exogene Psychose in Erscheinung treten können, wenngleich ähnliche konstante paradoxe Phänomene hier erklärlicherweise nicht nachweisbar sind. Die Annahme liegt nahe, daß es sich um pathologische Neubahnungen von Mitbewegungen bei oculären Reflexen handelt. Wie besonders der Fall von Menninger v. Lerchenthal zeigt, können diese Störungen reversibel sein.

Für die Annahme, daß es sich auch um eventuell phylogenetisch vorgebildete, durch pathologische Veränderungen enthemmte Abläufe handeln könne — ähnlich wie bei spinalen Mechanismen —, bietet sich kein genügender Anhalt. Vielleicht ist die physiologische paradoxe Naheinstellungsbewegung der Pupille beim Hund doch ein Hinweis dafür?

Ein abnormes Verhalten des Parasympathicus und Sympathicus in Analogie zu der sog. paradoxen Pupillenerweiterung von Langendorff bei postganglionärer Durchtrennung des Halssympathicus oberhalb des Ganglion cervicale konnte bei dem hier beschriebenen Fall durch Stellatumblockade zumindest einseitig ausgeschlossen werden.

Zusammenfassung

Es wird über einen Fall mit Kombination mehrerer paradoxer Pupillenphänomene bei Lues nervosa berichtet. Es bestehen doppelseitige paradoxe Konvergenzreaktion und paradoxe Ab- und Adduktionsbewegungen sowie einseitig paradoxe Lidschlußreaktion bei lichtstarren Pupillen. Ein ähnlicher Fall mit kombiniert paradoxen Pupillenbewegungen war in der angeführten Literatur nicht auffindbar. Untersuchungen und Betrachtungen zur Genese werden angestellt.

Literatur

Aliquo-Mazzei, A.: Rass. ital. Ottalm. **3**, 524—562 (1934). Ref. Zbl. Ophthalm. **32**, 658 (1935). — Bach, L.: Arch. Augenheilk. **26**, 218—225. — Bauer, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **61**, 1—6. — Bechterew, W. v.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **16**, 186 (1900). — Behr, C.: 42. Ber. der Dtsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1920, S. 189 bis 196. — Klin. Mbl. Augenheilk. **67**, 369 –380, 381—388 (1921); **69**, 189 (1922); **71**, 81—90 (1923). — Die Untersuchungdmethoden. In Handbuch der gesamten Augenheilkunde, 3. Aufl. — Die Lehre von den Pupillenbewegungen. In Handbuch der gesamten Augenheilkunde, Bd. 2. Berlin: Springer 1924. — Z. Augenheilk. **58**, 27—38 (1926). — Graefes Arch. **125**, 147 (1930). — Behr, C., u. H. Wilbrand:

Neurologie des Auges in ihrem heutigen Stande, Bd. I, S. 170—171, 201 und 217—223. 1927. — Bielschowsky, A.: Münch. med. Wschr. **1904**, 538. — Klin. Mbl. Augenheilk. **71**, 11—14 (1923). — Bing, R., u. A. Franceschetti: Kurzes Handbuch der Ophthalmologie von F. Schieck u. A. Brückner. Bd. 6. Auge und Nervensystem, S. 131, 135, 137 u. 138. 1931. — Blatt, N.: Klin. Mbl. Augenheilk. **86**, 482—491 (1931). — Bonhag, H.: Med. Klin. **1947**, Nr 5, 190—191. — Brunton: Brit. Med. J. **2**, 1561 (1900). Zit. nach C. Behr (Handbuch), S. 120. — Bumke, O.: Die Pupillenstörungen bei Geistes- und Nervenkrankheiten, 2. Aufl. Jena 1911. — Donders, F. C.: Zit. bei C. Behr (Handbuch), S. 88. — Dupuy-Dütemps, L.: Zbl. Ophthalm. **27**, 377—378 (1932). — Eidelberg, L., u. A. Kerstenbaum: Jb. Psychiatr. **64**, 1—8 (1928). Ref. Zbl. Ophthalm. **20**, 688—689 (1929). — Friedenthal: Klin. Mbl. Augenheilk. **64**, 849 (1920). — Graefe, A. v.: Arch. f. Ophthalm. **1**, 440 (1854). — Graefes Arch. **2**, 299. — Gualdi, V.: Boll. Ocul. **10**, 806—855 (1931). Ref. Zbl. Ophthalm. **26**, 740 (1932). — Jessop: Ophthalm. Rev. **1895**, 370. Zit. von C. Behr (Handbuch), S. 113. — Kause, L.: Klin. Mbl. Augenheilk. **79**, 165—175 (1927). — Kikkwa, T.: Chuo-Ganka-Iho **27**, 18—24 (1935). Ref. Zbl. Ophthalm. **33**, 524 (1935). Kramer: Berliner Ges. für Psychiatr. u. Nervenkrankh. Sitzg vom 12. Juni 1922. — Kuhlmann, E.: Klin. Mbl. Augenheilk. **72** (I), 409—412 (1924). — Lohmann, W.: Klin. Mbl. Augenheilk. **49** (II), 376—379. — Menninger v. Lerchenthal, E.: Z. Neur. **100**, 480 (1926). — Molnàr, St.: Mschr. Psychiatr. **87**, 376—379 (1934). Ref. Zbl. Ophthalm. **31**, 375—376 (1934). Müller, A.: Arch. f. Ophthalm. **1**, 440 (1854). Perémy, G.: Klin. Wschr. **1934 I**, 449—450. Piltz, J.: Neur. Zbl. **1899**, 248; **1902**, S. 69, S. 939 (Forts. 1012 u. 1054); **1914**, 1124. Poos, F.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **182**, 543—569 (1949). Ref. Zbl. Ophthalm. **53**, 360—361 (1950). — Renard, G., et Massonet-Naux: Arch. d'Ophtalm., N. S. **11**, 137—145 (1951). — Samelsohn: Dtsch. med. Wschr. **1894**, 91. — Schlesinger, E.: Dtsch. med. Wschr. **1911**, 1748. — Sichel, J.: Gaz. des hôp. p. 347. Zit. von C. Behr (Handbuch), S. 113. — Silex, P.: Z. Augenheilk. **3**, 498—504. — Spiller, William G.: Philadelphia Med. J. **1903**. Ref. Neur. Zbl. **1904**, 410. Zit. von C. Behr (Handbuch), S. 120. — Vysin, W.: Čas. lék. česk. **1896**, Nr 44 u. 45. Ref. Arch. Augenheilk. **34**, Nr 689 (1897), S. 165, Literaturbericht. — Weill, G., et J. Nordmann: Rev. d'Otol. etc. **10**, 733—734 (1932). Ref. Zbl. Ophthalm. **29**, 183 (1933).

Dozent Dr. G. Pietruschka,
Univ.-Klinik für Augenkrankheiten, Berlin N 4, Ziegelstr. 5—9
Dr. W. Stumpf,
Universitäts-Nervenklinik, Berlin N 4, Schumannstr. 20—21

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 159, S. 433—448 (1957)

Aus der Universitäts-Augenklinik München
(Direktor: Prof. Dr. W. Rohrschneider)

Elektroschock und Augenbinnendruck

II. Mitteilung

Versuche zur Auffindung einer beim Muskelkrampf entstehenden augendrucksenkenden Substanz*

Von

H. J. Küchle und W. Rohrschneider

Mit 4 Textabbildungen

Über die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen am Kaninchenauge, die der Frage der Wirkung des Elektroschockes auf den Augenbinnendruck gewidmet waren, haben wir in einer früheren Veröffentlichung[1] bisher folgendes mitgeteilt: Im Anschluß an einen Elektroschock kam es an 59% der untersuchten 120 Augen zu einer vorübergehenden aber eindrucksvollen Senkung des Augenbinnendrucks. Einen Tensionsabfall von zeitlich auffallend ähnlichem Verlauf konnten wir mit großer Regelmäßigkeit auch nach forcierter Muskelarbeit der Versuchstiere beobachten. Dagegen blieb die erwähnte Art der Augendrucksenkung nach dem Elektroschock dann aus, wenn die quergestreifte Muskulatur zuvor durch Myanesin gelähmt worden war. Diese Beobachtungen legten die Annahme nahe, daß möglicherweise das periphere Krampfgeschehen als solches für den häufig im Anschluß an den Elektroschock auftretenden Abfall des intraocularen Druckes von Bedeutung sein könnte. Damit erhob sich die Frage, ob vielleicht während der Muskelkrämpfe in der Muskulatur Stoffe entstehen, die auf humoralem Wege die vorübergehende Augendrucksenkung bewirken. Eine derartige Vermutung haben schon Filatow, Jerschkowitsch und Chewalow sowie vorher bereits Wolff und de Jongh ausgesprochen und tierexperimentell zu beweisen versucht. Im Fortgang unserer eigenen Untersuchungen haben wir ebenfalls diese interessante Frage aufgegriffen und wollen in der vorliegenden Mitteilung über unsere in dieser Richtung angestellten Versuche und ihre Ergebnisse berichten.

Bei der Suche nach der Ursache einer etwaigen augendrucksenkenden Wirkung vermehrter Muskeltätigkeit war zunächst daran zu denken, daß vielleicht an sich physiologische, bei gesteigerter Muskelarbeit aber im Übermaß gebildete Muskelstoffwechselprodukte auf humoralem

* Mit Unterstützung der Friedrich Baur-Siftung.

[1] I. Mitteilung Graefes Arch. 159, 88 (1957).

Wege einen Abfall des Augenbinnendruckes herbeiführen könnten. Zur Klärung dieser Frage wurde durch intravenöse Injektion einzelner Zwischenprodukte des normalen Muskelstoffwechsels eine ungewöhnlich starke Anreicherung dieser Substanz im Blut zu erzielen versucht und das Verhalten des Augendruckes unter derartigen Bedingungen tonometrisch untersucht. Hinsichtlich der Auswertung der mit dem Schiøtz-Tonometer erhaltenen Meßergebnisse kann auf die Ausführungen der I. Mitteilung verwiesen werden.

I. Injektionsversuche mit Muskelstoffwechselprodukten

Beim Kohlenhydratabbau während der Muskeltätigkeit spielen neben der Phosphorsäure und ihren organischen Verbindungen als Zwischenprodukte des Muskelstoffwechsels die Brenztraubensäure und die l-(+)-Milchsäure eine wichtige Rolle. Während bei schwerer körperlicher Arbeit stickstoffhaltige Substanzen sich nur in ganz geringem Umfange anreichern (Lehmann) und auch der Blutphosphatgehalt sich nicht wesentlich ändert (Szakall), steigen die Milchsäure- und Brenztraubensäurekonzentration des Blutes und auch die des Adenosin und der Adenylsäure oft erheblich an. Diesen Substanzen galt daher unser besonderes Interesse.

1. Milchsäure. Als normale Milchsäurekonzentration des Blutes werden beim Menschen Werte zwischen 5 und 20 mg-% angegeben (Isaac und Siegel, Matakas, Johnson und Edwards u. a.). Beim Kaninchen liegen sie nach Barrenscheen in der gleichen Größenordnung. Nach körperlicher Arbeit steigt der Milchsäuregehalt des Blutes erheblich an (Isaac und Siegel, Barrenscheen, Lehmann, Johnson und Edwards, Hinsberg, Hallmann u. a.) und erreicht beim Menschen 70 bis maximal 200 mg-% (Isaac und Siegel, Johnson und Edwards), beim Kaninchen sogar schon nach normaler körperlicher Bewegung bis zu 72 mg-% (Barrenscheen). Nach extrem forcierter Muskelarbeit, wie sie in unseren früheren Tierversuchen geleistet wurde (vgl. I. Mitteilung), kann also sicher noch mit wesentlich höheren Werten gerechnet werden.

Wir haben daher in unseren Injektionsversuchen mit Milchsäure die Erzielung einer anfänglichen Blutkonzentration von ungefähr 125 mg-% angestrebt und zu diesem Zweck 4 Kaninchen von etwa 3 kg Körpergewicht nach vorheriger Tonometrie je 190 mg dieser Substanz als 9%ige Lösung (Milchsäure DAB VI auf 1:10 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt) in die Ohrvene injiziert[1]. Die Milchsäure wurde in diesen Versuchen absichtlich als reine Säure und nicht als Salz appliziert, weil nach Perger sowie nach Mohos und Scholtz eine Infusion von Natriumlactat keine Erhöhung des Blutmilchsäuregehaltes herbeizuführen vermag. Außerdem war durch Zufuhr der reinen Milchsäure mit

[1] Bei allen Injektionsversuchen zur vorübergehenden Erzielung gewisser mg-%-Konzentrationen im Blut wurde das von Schulz für das Kaninchen angegebene Gewichtsverhältnis von Blut zu Körpergewicht (1:18) berücksichtigt und danach je Kilogramm Körpergewicht eine Blutmenge von 50—55 cm³ angenommen.

größerer Wahrscheinlichkeit eine vorübergehende Senkung des Blut-p_H-Wertes zu erzielen, wie sie auch bei kurz andauernder, kräftiger Muskelarbeit zustande kommt (Mararia und Talenti).

Im Anschluß an die intravenöse Milchsäurezufuhr wurde der Augenbinnendruck während eines Zeitraumes von 70—80 min insgesamt 10mal kontrolliert. Die dabei gefundenen Augendruckschwankungen lagen an allen 8 untersuchten Augen während der genannten Beobachtungszeit bei nur geringen Streuungen stets im Bereiche des methodischen Meßfehlers (vgl. I. Mitteilung). Aus derart einheitlichen Ergebnissen kann trotz der relativ geringen Tierzahl dieser Versuchsreihe gefolgert werden, daß eine plötzliche Erhöhung des Milchsäuregehaltes im Blut keine nennenswerte Änderung des intraocularen Druckes hervorruft.

Diese Beobachtung läßt im Hinblick auf die bei unseren Experimenten vorgenommene Applikation von reiner Milchsäure weiterhin den Schluß zu, daß ein infolge der Muskelkrämpfe etwa eingetretenes Absinken des Blut-p_H-Wertes für das Zustandekommen einer Augendrucksenkung ebenfalls nicht von Bedeutung gewesen sein dürfte.

2. Brenztraubensäure. Der Brenztraubensäuregehalt des Blutes liegt normalerweise bei Werten um 1 mg-% (Klein sowie Peters und van Slyke). Über eine Erhöhung der Brenztraubensäurekonzentration des Blutes nach körperlicher Belastung liegen mehrere Mitteilungen vor (vgl. Wissenschaftl. Dienst „ROCHE": Die Vitamine 1951, H. 3); nach Untersuchungen von Johnson und Edwards beträgt sie 15 min nach körperlicher Arbeit maximal 5 mg-%.

Zur Erzeugung einer erheblichen Brenztraubensäureanreicherung im Blut haben wir 10 Kaninchen Mengen zwischen 0,3 und 4,0 cm³ einer 10%igen Lösung von Natriumpyruvat in physiologischer Kochsalzlösung intravenös verabfolgt. Hierdurch sollte bei 5 Tieren eine anfängliche Blutkonzentration von 20 mg-% und bei den übrigen sogar eine solche von 100—200 mg-% (!) Brenztraubensäure herbeigeführt werden. Durch die in dieser Versuchsreihe vorgenommene, an sich physiologischere Applikation des Natriumsalzes der Säure in hypertonischer Lösung sollte gleichzeitig eine vorübergehende Änderung der osmotischen Druckverhältnisse des Blutes erzielt werden. Dafür, daß eine solche zu erwarten war, sprach eine überschlagsweise vorgenommene Rechnung, nach der unserem Vorgehen etwa die Injektion von 6,0 bis 60,0 cm³ einer 10%igen hypertonischen Lösung in die Blutbahn eines 60 kg schweren Menschen entsprochen hätte. Anschließend wurde der Augenbinnendruck wiederum über einen Zeitraum von 1—2 Stunden laufend kontrolliert. Dabei fand sich unter allen 10 Tieren nur bei einem Kaninchen, das die sehr hohe Dosis von 4,0 cm³ der 10%igen Natriumpyruvatlösung erhalten hatte, eine deutliche Senkung des Augenbinnendruckes, die 10 min nach der Injektion einsetzte und etwa eine Stunde anhielt. Ob dieser Effekt eine spezifische Brenztraubensäurewirkung oder nur Folge einer erheblichen Änderung der osmotischen

Druckverhältnisse des Blutes war (Hertel), mag offen bleiben. Die übrigen 9 Tiere zeigten im Anschluß an die beträchtliche Erhöhung der Brenztraubensäurekonzentration des Blutes keine Schwankungen des intraocularen Druckes, die über den Meßfehlerbereich der Tonometrie hinausgingen.

3. Adenosin und Adenylsäure. Das menschliche Blutserum enthält nach Angaben von Green und Mitarbeitern normalerweise 0,32—1,86 mg-% Adenosin + Adenylsäure (= Adenosinmonophosphorsäure). Diese beiden Substanzen, die nach Zipf (1, 2) mit den sog. Freundschen Frühgiften, welche im Blut durch Zellzerfall entstehen, identisch sind, werden bei intensiver Muskelarbeit ebenfalls in vermehrtem Umfange gebildet [Zipf (2)]. Nach experimentellen Untersuchungen dieses Autors [Zipf (1)] führen 2 mg adenylsaures Natrium beim Kaninchen zu einer deutlichen Blutdrucksenkung.

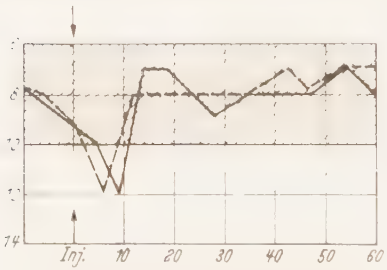


Abb. 1. Verhalten des Augenbinnendruckes von Kaninchen Nr. 39 (Versuch Nr. 99) nach intravenöser Injektion von 0,5 cm³ Lacarnol Hoechst. *Ordinate*: Zeigerausschlag des Tonometers (Skalenteilstriche). *Abscisse*: Zeit nach der Injektion in Minuten. ↑: Zeitpunkt der Injektion. *schraffiert*: Bereich des methodischen Meßfehlers; —— rechtes Auge; – – – linkes Auge

Zur Erfassung einer etwaigen augendrucksenkenden Wirkung dieser Stoffe haben wir 12 Kaninchen eine $2^{0}/_{00}$ige Adenosinlösung (Wirkstoff in physiologischer Kochsalzlösung gelöst) bzw. den Organextrakt Lacarnol (Hoechst), der außer Adenosin noch andere im Muskel vorkommende Wirkstoffe enthält, intravenös injiziert und anschließend wieder den Augenbinnendruck über einen Zeitraum von 60—80 min fortlaufend tonometrisch kontrolliert.

a) Adenosin. Intravenöse Adenosininjektionen wurden an 5 Kaninchen vorgenommen. Von ihnen erhielten 3 Tiere 2,5 cm³ und die beiden übrigen 5,0 cm³ einer $2^{0}/_{00}$igen Lösung je Kilogramm Körpergewicht (= 5 mg bzw. 10 mg je Kilogramm), eine Dosis also, die eine anfängliche, sicher pathologische Wirkstoffkonzentration im Blut von 10 bzw. 20 mg-% herbeiführen sollte. Bei keinem der so behandelten 5 Tiere ließ sich während der ersten 60—80 min nach der Adenosininjektion eine sichere Änderung des Augenbinnendruckes erzielen.

b) Lacarnol. Dieser Organextrakt wurde 7 Kaninchen in Mengen von 0,2 cm³ (2 Tiere), 0,4 cm³ (1 Tier) und 0,5 cm³ (4 Tiere) als Ampullenlösung (Handelspräparat Lacarnol Hoechst) ebenfalls in die Ohrvene verabfolgt. Dieses Vorgehen ließ bei 6 Tieren den Augendruck unbeeinflußt (Tensionsschwankungen im Bereich des methodischen Meßfehlers) und führte nur bei einem Tier, dem 0,5 cm³ Lacarnol injiziert worden waren (Kaninchen Nr. 39, Versuch 99), zu einer mäßig starken Senkung des Augenbinnendruckes, die kurz nach der Injektion eintrat und nur wenige Minuten anhielt (Abb. 1).

Die Feststellung, daß die zuletzt genannten Wirkstoffe mit einer Ausnahme (Abb. 1) ebenfalls keine sichere Wirkung auf den Augenbinnendruck hatten, ergänzt eine frühere Mitteilung von Passow, der beim Kaninchen nach Injektion von 1 mg Adenylsäure je Kilogramm Körpergewicht manometrisch ebenfalls keine Augendrucksenkung feststellen konnte.

Überblicken wir die Ergebnisse dieses Versuchsabschnittes, so müssen wir sagen, daß unsere an 26 Kaninchen durchgeführten Experimente, auf dem Wege über eine intravenöse Injektion der Muskelstoffwechselprodukte Milchsäure, Brenztraubensäure, Adenosin und des Muskelextraktes Lacarnol eine Senkung des intraocularen Druckes zu erzeugen, mit ganz wenigen Ausnahmen (2 Tiere) ein negatives Resultat hatten. Es war damit nicht möglich, auf diesem Wege Anhaltspunkte dafür zu finden, daß die augendrucksenkende Wirkung forcierter Muskeltätigkeit auf humoralem Wege durch vermehrte Bildung an sich physiologischer Muskelstoffwechselprodukte zustande kommt.

Unsere Injektionsversuche haben bei der gewählten Art des Vorgehens zweifellos zu schweren, wenn auch infolge sofortiger Gegenregulation des Körpers wohl nur kurzfristigen Störung der Blutzusammensetzung im Sinne einer Anisohydrie (Milchsäureinjektionen) bzw. einer Anisotonie (Natriumpyruvatinjektion) geführt, deren Ausmaß durch ein pathophysiologisches körpereigenes Geschehen — etwa im Elektroschock — wohl kaum erreicht oder gar übertroffen werden dürfte. Wenn sich trotzdem durch derart in den Blutchemismus eingreifende Maßnahmen in der überwiegenden Zahl unserer Experimente keine Änderungen des Augenbinnendruckes erzielen ließ, so spricht dieses negative Ergebnis weiterhin auch gegen die Annahme von Welt, Orloff, Kydd und Oltmann sowie Mather, Shuman und Harrison, daß die im Anschluß an den Elektroschock zu beobachtenden Schwankungen des intraocularen Druckes durch „Störungen der physikalisch-chemischen (insbesondere osmotischen) Beziehungen zwischen intra- und extracellulärer Flüssigkeit" bedingt seien.

II. Injektionsversuche mit arteigenem, unter verschiedenen Bedingungen gewonnenem Blutserum

Nachdem unsere Experimente mit Injektionen von Muskelstoffwechselprodukten keine Hinweise für deren augendrucksenkende Wirkung ergeben hatten, wandten wir uns nun der Frage zu, ob der nach vermehrter Muskeltätigkeit beobachtete intraoculare Druckabfall vielleicht durch einen unter solchen Bedingungen entstehenden spezifischen Wirkstoff hervorgerufen wird. Eine solche Annahme würde an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn es gelänge, durch eine Injektion des Blutserums von Tieren, bei denen der Elektroschock (ES) oder schwere Muskelarbeit („Ermüdungsversuch") zu einer Augendrucksenkung geführt haben, bei gesunden Kaninchen einen gleichartigen Effekt zu erzielen und wenn andererseits das Blutserum unbehandelter Tiere den Augendruck unbeeinflußt lassen würde. Über positive Ergebnisse einer solchen humoralen Übertragung eines drucksenkenden Effektes haben bereits Wolff und de Jongh (1) sowie Filatow, Jerschkowitsch und

Chewalow berichtet. Wolff und de Jongh fanden bei Kaninchen im Anschluß an Insulin-, Strychnin- oder Pikrotoxinkrämpfe häufig einen deutlichen Abfall des intraocularen Druckes und injizierten, angeregt durch die Beobachtung einer augendrucksenkenden Wirkung des Blutserums von Patienten mit diabetischem Koma (Römer), das Serum solcher Tiere anderen in die Blutbahn. Nach ihrer Mitteilung (1) konnten sie mit diesem „Krampfserum" — selbst wenn es vorher enteiweißt wurde — in einer Reihe von Versuchen einen oft viele Stunden anhaltenden Abfall des Augenbinnendruckes hervorrufen, während „Normalserum" den intraocularen Druck unbeeinflußt ließ. In weiteren Versuchen bemühten sich diese Autoren um die Darstellung einer von ihnen postulierten spezifisch augendrucksenkenden Substanz, die sie als „Antitonon" bezeichneten und deren chemische Eigenschaften sie eingehend beschrieben (2). Schließlich berichteten sie über die augendrucksenkende Wirkung des rein dargestellten „Antitonon" bei einem Kaninchen mit Glaukom (3). Filatow, Jerschkowitsch und Chewalow stellten fest, daß nach Muskelarbeit gewonnenes Blutserum, welches einem anderen Kaninchen intravenös verabfolgt wurde, bei diesem den Augenbinnendruck senkte, während Kontrollserum eine solche Wirkung vermissen ließ.

Die Annahme von Wolff und de Jongh, daß die augendrucksenkende Wirkung ihres „Krampfserums" der beim Muskelkrampf entstehenden Substanz „Antitonon" zukomme, ist nicht unbestritten geblieben. So haben sich Poos und Bietti dahingehend geäußert, daß die Augendrucksenkung bei Krampfzuständen und bei den Seruminjektionsversuchen von Wolff und de Jongh nicht durch eine spezifische Substanz zustande käme, sondern daß sie auf unspezifische Weise durch schädigende Einflüsse verschiedener Art entstünde, wobei vor allem die schwere toxische Gefäßschäden hervorrufenden Freundschen Frühgifte eine Rolle spielten. Poos weist in diesem Zusammenhang auf die Experimente von v. Szily hin, die zeigten, daß beim Kaninchen nicht nur die parenterale Injektion artfremden Serums, sondern auch in gleicher Weise verabfolgtes frisch defibriniertes körpereigenes Blut (Freundsche Frühgifte!) infolge Capillarschädigung zu entzündlichen Veränderungen an Iris und Ciliarkörper führen und sieht die so entstehenden lokalen Kreislaufstörungen mit akuter Capillarinsuffizienz als Ursache der intraocularen Drucksenkung an. Da sich nach Zipf (1) die vor allem beim Blutplättchenzerfall entstehenden Freundschen Frühgifte auch in den verschiedensten Organextrakten finden, würde die dargelegte Auffassung von Poos auch die augendrucksenkende Wirkung von Extrakten verschiedener Augengewebe (Iris, Ciliarkörper, Netzhaut) erklären, auf die Passow u. a. hingewiesen haben. Während Passow selbst allerdings im Hinblick auf seine negativen Resultate bei Adenylsäureinjektionen den tensionsherabsetzenden Effekt von Gewebsextrakten des Auges nicht auf eine Frühgiftwirkung zurückführt, wird die gegenteilige Ansicht von Bietti vertreten. Dieser konnte nämlich beim Kaninchen durch intravenöse Injektion verschiedener Organextrakte ähnliche histologische Veränderungen an Iris und Ciliarkörper erzeugen, wie sie nach v. Szily und Poos im Anschluß an die Anwendung capillartoxischer Substanzen des Blutserums beobachtet worden waren.

In den eigenen, im Hinblick auf den erörterten Fragenkomplex angestellten Experimenten wurden bei 13 Kaninchen insgesamt 37 In-

jektionsversuche mit unter verschiedenen Bedingungen gewonnenem und zubereitetem Blut anderer Tiere der gleichen Species durchgeführt.

Methodische Vorbemerkungen

Bei den Spendertieren wurde in Urethannarkose die Arteria carotis freigelegt, in diese eine Glaskanüle eingebunden und das ausströmende Blut in einem sterilen graduierten Standzylinder aufgefangen. Auf diese Weise ließen sich von den einzelnen Tieren jeweils 50—100 cm³ frischen Blutes gewinnen. Die Spenderkaninchen waren teils vorher unbehandelte Kontrolltiere („Leerblut"), teils solche, bei denen 10—15 min vor dem Entbluten ein Muskelermüdungsversuch (vgl. I. Mitteilung) bzw. ein Elektroschock mit starken Muskelkrämpfen vorausgegangen war („Ermüdungs- bzw. Krampfblut"). Das erhaltene Blut wurde in einigen Versuchen durch Schütteln mit Glasperlen sofort defibriniert, meist aber 1—2 Std stehengelassen, danach die Serumschicht vorsichtig abgegossen und das so gewonnene Serum entweder nicht weiter behandelt oder 10 min zentrifugiert (1500 Umdrehungen je Minute). Das in beschriebener Weise gewonnene und aufgearbeitete Serum bzw. defibrinierte Blut haben wir dann nach 2—3 Std Aufbewahrung im Eisschrank (+4°) 3—5 Std nach seiner Entnahme[1] anderen Kaninchen in Mengen von jeweils 10—20 cm³ in die Ohrvene injiziert und den zuvor bestimmten Augenbinnendruck tonometrisch über einen Zeitraum von 3—5 Std (6—12 Messungen) kontrolliert. Bei den meisten Tieren wurde der Augendruck noch weitere 8 Tage einmal täglich gemessen. Um etwaige unterschiedliche Wirkungen von „Leerserum", „Ermüdungsserum" bzw. „Krampfserum" zuverlässig erfassen zu können, erhielten die einzelnen Empfängertiere fast ausnahmslos im Kreuztestverfahren mindestens zwei der genannten Serumarten; der Zeitpunkt zwischen den einzelnen Injektionen betrug dabei wenigstens 8 Tage.

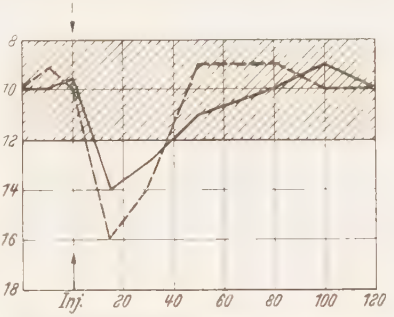


Abb. 2. Verhalten des Augenbinnendruckes von Kaninchen Nr. 42 (Versuch Nr. 66) nach intravenöser Injektion von 20,0 cm „Leerserum". Art der Darstellung wie in Abb. 1

1. „Leerserum". Eine Injektion von Blutserum unbehandelter Kontrolltiere wurde in 12 Versuchen durchgeführt; dabei kam 9mal vorher zentrifugiertes und 3mal nicht zentrifugiertes „Leerserum" (Menge jeweils 10—20 cm³) zur Anwendung. Die anschließend durchgeführten Augendruckmessungen zeigten bei 9 Tieren keine auffällige Tensionsänderung. Bei den 3 übrigen kam es jedoch im Anschluß an die Applikation des „Leerserums" zu einer jenseits des methodischen Meßfehlers liegenden Augendrucksenkung, die innerhalb der ersten halben Stunde nach der Seruminjektion ihr Maximum erreichte und nur kurze Zeit anhielt (Abb. 2). Bei den in den folgenden 7 Tagen durchgeführten

[1] Die Seruminjektionen wurden erst mehrere Stunden nach der Blutentnahme vorgenommen, um einen etwaigen augendrucksenkenden Effekt der nur kurze Zeit voll wirksamen Freundschen Frühgifte (Freund, Ziff, Poos) nach Möglichkeit auszuschließen.

weiteren tonometrischen Kontrollen wurden bei keinem dieser Kaninchen auffällige Augendruckwerte gefunden.

2. **„Ermüdungsserum".** Blutserum von Kaninchen, die nach 5 min schwerer Muskelarbeit mit einem anschließenden starken Abfall des Augenbinnendruckes reagiert hatten, wurde 10 anderen Tieren (7mal nach vorherigem, 3mal ohne vorheriges Zentrifugieren) in Mengen von ebenfalls jeweils 10—20 cm^3 in die Ohrvene injiziert; 9 der Empfängertiere hatten in einem anderen Versuche die gleiche Mengen „Leerserum" erhalten. Das Ergebnis der nachfolgenden Tonometrie entsprach weitgehend dem der Kontrollversuche mit Normalserum: Von den 10 Tieren dieser Serie zeigten nur 3 Kaninchen nach der Injektion des „Ermüdungsserums" einen deutlichen, außerhalb des Meßfehlers liegenden Tensionsabfall; der Verlauf der Druckkurve entsprach bei ihnen ebenfalls dem in Abb. 2 wiedergegebenen. Nur in einem Falle (Tier Nr. 70) wurde eine Augendrucksenkung sowohl durch „Leerserum" als auch durch „Ermüdungsserum" erzielt; bei den übrigen 4 Tieren, die überhaupt einen Druckabfall in einer der beiden Versuchsreihen zeigten, trat dieser bei 2 Kaninchen nur nach der Injektion von „Leerserum" und bei 2 anderen nur nach der von „Ermüdungsserum" auf.

3. **„Krampfserum".** Von 7 Tieren erhielten 3 einmal, die übrigen 4 je 3mal (insgesamt 15 Versuche) jeweils 10—20 cm^3 Serum oder defibriniertes Blut (7mal zentrifugiertes, 6mal nicht zentrifugiertes Serum, 2mal defibriniertes Blut) von solchen Kaninchen, bei denen die Blutentnahme 10—15 min nach einem Elektroschock mit anschließenden starken Muskelkrämpfen vorgenommen worden war. Dabei wählten wir zur Untersuchung der Frage, ob sich eine nach dem Elektroschock eintretende Augendruckänderung passiv mit dem Blutserum übertragen läßt, als Blutspender sowohl Tiere, bei denen nach der ES-Einwirkung ein Augendruckabfall eingetreten war, als auch solche, die im Anschluß an diese Maßnahme keine Druckänderung oder aber ein Ansteigen der intraocularen Tension gezeigt hatten (vgl. I. Mitteilung).

Bei 3 Tieren dieser Serie war je eine Injektion mit „Leerserum" sowie eine weitere mit „Ermüdungsserum" vorausgegangen, bei weiteren 3 Kaninchen folgte sie zu einem späteren Zeitpunkt (Kreuztest), das 7. Tier erhielt lediglich 3mal „Krampfserum". Im Anschluß an dessen Übertragung war nur in 4 von insgesamt 15 Versuchen ein über den Fehlerbereich der Tonometrie hinausgehender Augendruckabfall festzustellen, in den anderen 11 Experimenten dieser Art wurden sicher verwertbare Tensionsänderungen vermißt. Die Drucksenkung war auch hier wieder von dem im Versuch mit „Leerserum" (Abb. 2) beobachteten Typ. In den folgenden 8 Tagen durchgeführte tägliche Augendruckkontrollen ergaben in keinem Falle auffällige Meßwerte. Nur bei einem Tier (K. 31) war ein Druckabfall sowohl nach der Injektion von „Krampf-

serum" (3. Serumgabe) als auch nach der vorausgegangenen Applikation von „Ermüdungsserum" (2. Serumgabe, s. Abb. 3) festzustellen. Das 3mal ausschließlich mit „Krampfserum" behandelte Kaninchen zeigte nur nach der zweiten Injektion desselben ein vorübergehendes Absinken der intraocularen Tension. Die restlichen 2 Tiere, bei denen durch „Krampfserum" eine vorübergehende Drucksenkung zu erzielen war, hatten auf die zu einem früheren Zeitpunkt vorgenommene Injektion von „Leer-" und „Ermüdungsserum" nicht mit einer Tensionsänderung reagiert und 2 jener Kaninchen, bei denen durch „Leer-" und (bzw. oder) „Ermüdungsserum" (4. und 5. Serumgabe) ein Abfall des Augendruckes erreicht werden konnte, hatten einen solchen nach 3maliger vorheriger Anwendung von „Krampfserum" regelmäßig vermissen lassen. Hinsichtlich des Augendruckverhaltens der Spendertiere nach dem Elektroschock und dem der Empfängertiere nach der „Krampfserum"-Injektion fand sich in keinem Falle eine Übereinstimmung (!).

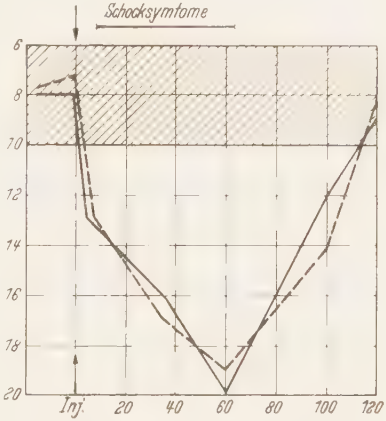


Abb. 3. Verhalten des Augenbinnendruckes von Kaninchen Nr. 31 (braun) (Versuch Nr. 60) nach intravenöser Injektion von 15,0 cm³ „Ermüdungsserum" eines Angorakaninchens. [7 Tage vorher war eine intravenöse Injektion von 15,0 cm³ „Leerserum" eines schwarz-weißen Kaninchens vorausgegangen (Versuch Nr. 56), die keine Senkung des Augenbinnendruckes zur Folge gehabt hatte.] Art der Darstellung wie in Abb. 1

Fassen wir die Ergebnisse all dieser Seruminjektionsversuche zusammen, so läßt sich zunächst feststellen, daß unabhängig von der Art des verwandten Serums („Leer-", „Ermüdungs-" oder „Krampfserum") in jeder unserer 3 Versuchsreihen ein Viertel bis ein Drittel aller Tiere im Anschluß an die Serumzufuhr eine vorübergehende Augendrucksenkung nach Art der Abb. 2 zeigte, während bei allen übrigen nach der Serumapplikation keine Änderung des Augenbinnendruckes beobachtet werden konnte (Tabelle 1).

Dabei trat, wenn man die an einzelnen Tieren durch die Anwendung der 3 verschiedenen Serumarten erzielte Wirkung auf den Augendruck betrachtet, eine solche offenbar ziemlich wahllos einmal bei diesem und einmal bei jenem Kaninchen auf, denn nur zweimal wurde bei dem gleichen Tier durch verschiedene Serumarten derselbe augendrucksenkende Effekt erreicht (Kaninchen Nr. 31 und 70). Besonders hervorzuheben ist weiterhin, daß sich bei 13 Versuchen, in denen Blutserum von Kaninchen übertragen wurde, welche nach dem ES entweder mit einer Senkung oder einer Steigerung des intraocularen Druckes reagiert

hatten, *nicht in einem Falle* durch diese Maßnahme eine gleichsinnige Tensionsänderung beim Empfängertier erzielen ließ.

Für das Verhalten des Augenbinnendruckes in diesen Versuchen war außer der Art des zur Injektion verwandten Serums (Tabelle 1) nach unseren Beobachtungen auch die Aufarbeitung des Spenderblutes (Verwendung defibrinierten Blutes, zentrifugierten oder nicht zentrifugierten Serums) sowie die applizierte Mengen (10 oder 20 cm³) ohne jede Bedeutung.

Auf der Suche nach einer Erklärung für die in 10 von 37 Seruminjektionsversuchen gefundene eindeutige Senkung des Augenbinnendruckes war folgende Einzelbeobachtung wegweisend:

Tabelle 1. *Häufigkeit einer Augendrucksenkung in Abhängigkeit von der Art des injizierten Serums*

Art des injizierten Serums	Zahl der durchgeführten Versuche	Zahl der Versuche ohne Druckänderung	Zahl der Versuche mit Drucksenkung
„Leerserum"	12	9	3
„Ermüdungsserum" . . .	10	7	3
„Krampfserum"	15	11	4
	37	27	10

Ein braunes Kaninchen (Nr. 31) hatte als erste intravenöse Injektion am 7. 5. 52 15,0 cm³ „Leerserum" eines schwarz-weißen Tieres erhalten (Versuch Nr. 56). Sieben Tage später wurden demselben Tier 15,0 cm³ „Ermüdungsserum" eines Angorakaninchens injiziert (Versuch Nr. 60). Wenige Minuten danach stellten sich deutliche Zeichen eines anaphylaktischen Schocks mit Dyspnoe, Cyanose und einzelnen krampfartigen Zuckungen ein. Der Augenbinnendruck fiel steil ab (Abb. 3). Es bestand noch längere Zeit eine sehr flache Atmung, das Tier kauerte auffällig ruhig und apathisch in einer Ecke des Raumes und war erst nach etwa 1 Std wieder so munter wie vor Versuchsbeginn. Kurze Zeit später kehrte auch der Augenbinnendruck wieder zum Ausgangswert zurück.

Diese Beobachtung, die zeigte, daß beim Kaninchen offenbar auch arteigenes aber rassefremdes Serum Symptome eines anaphylaktischen Schocks hervorzurufen vermag, ließ daran denken, daß ein solches Schockgeschehen im Anschluß an eine Serumreinjektion womöglich auch die Ursache der in unseren Injektionsversuchen beobachteten Augendrucksenkung sein könnte. Eine solche Annahme war deshalb nicht von der Hand zu weisen, weil nach Mitteilung von Hertel wie auch nach den Ergebnissen eigener Untersuchungen (wiederholte Injektion von Pferdeserum beim Kaninchen) durch artfremdes Serum eine brüske Augendrucksenkung gleichen Typs erreicht werden kann (Beispiel Abb. 4).

Ordnet man nun unter diesem Gesichtspunkt die oben mitgeteilten Untersuchungsergebnisse nicht wie in Tabelle 1 nach der Art der Vorbehandlung der Spendertiere („Leer-", „Ermüdungs-" oder „Krampfserum"),

sondern nach der Anzahl der bei den einzelnen Kaninchen vorgenommenen Injektionen individualfremden Serums, so ergeben sich hinsichtlich des Auftretens einer Augendrucksenkung die in Tabelle 2 dargestellten Verhältnisse.

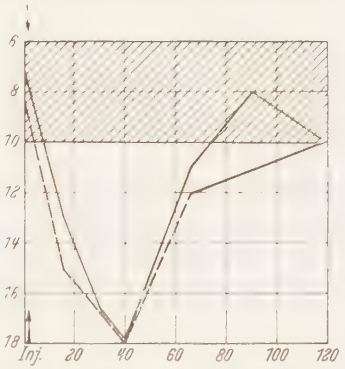


Abb. 4. Verhalten des Augenbinnendruckes von Kaninchen Nr. 11 nach intravenöser Reinjektion von 2,0 cm³ Pferdeserum 23 Tage nach Erstinjektion desselben Serums (ebenfalls 2,0 cm³). (Aus KÜCHLE, H. J.: Habilitationsschrift München 1956.) Art der Darstellung wie in Abb. 1

Diese Übersicht läßt eindeutig erkennen, daß in unseren Versuchen die Häufigkeit des Auftretens einer Augendrucksenkung mit der Anzahl der bei den einzelnen Tieren vorgenommenen Seruminjektionen zunahm. Während die erste Serumgabe unabhängig davon, ob es sich um „Leer"-, „Ermüdungs"- oder Krampfserum" handelte, bei keinem der 13 Empfängertiere einen Druckabfall hervorrief, war nach der zweiten ein solcher bereits bei 4 von 11 Kaninchen festzustellen. Von jenen 7 Tieren, die in 13 Versuchen eine 3. bzw. noch eine 4. und 5. Seruminjektion erhielten (3 Kaninchen), zeigten schließlich 6 je einmal ein Absinken des intraocularen Druckes.

Tabelle 2. *Häufigkeit einer Augendrucksenkung in Abhängigkeit von der Anzahl der am einzelnen Kaninchen vorgenommenen Seruminjektionen*

Zahl der Seruminjektionen	Zahl der durchgeführten Versuche	Druckverhalten	Art des injizierten Serums			Insgesamt
			LS	ES	KS	
1. Seruminjektion . .	13	Augendruck unverändert	5	4	4	13
		Drucksenkung	0	0	0	0
2. Seruminjektion . . .	11	Augendruck unverändert	2	2	3	7
		Drucksenkung	2	1	1	4
3.—5. Seruminjektion .	13	Augendruck unverändert	2	1	4	7
		Drucksenkung	1	2	3	6
Insgesamt	37	Augendruck unverändert	9	7	11	27
		Drucksenkung	3	3	4	10

LS = „Leerserum"; ES = „Ermüdungsserum"; KS = „Krampfserum".

Nach solchen Ergebnissen konnte es wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß bei den eigenen Versuchen für das Zustandekommen einer

Augendrucksenkung das Ausmaß der zum Zeitpunkt der Reinjektion bestehenden Sensibilisierung gegen arteigenes individualfremdes Blutserum die ausschlaggebende Rolle spielte. Die ein- oder mehrmalige intravenöse Reinjektion rassefremden Serums (Spendertiere anderer Fellfarbe!) hatte bei einem Teil der Empfängertiere anaphylaktische Erscheinungen hervorgerufen, die zwar nur ausnahmsweise zu einem so schweren Schockbilde führten, wie es durch wiederholte Applikation artfremden Serums zu erzeugen ist, in deren Gefolge es aber doch in einer Reihe von Fällen zu einer vorübergehenden Senkung des Augeninnendruckes kam. Daß sich in 24 Reinjektionsversuchen nur 10mal ein sicherer Abfall des Augendruckes nachweisen ließ, der auch am selben Tier nicht regelmäßig auftrat, dürfte mit Zufälligkeiten der im Einzelfall getroffenen Spenderwahl sowie mit individuellen Unterschieden der Empfindlichkeit gegenüber körperfremdem Serum und zeitlichen Schwankungen derselben (starke vegetative Labilität des Kaninchens) zusammenhängen.

Abschließend läßt sich über unsere Seruminjektionsversuche und die Deutung ihrer Ergebnisse folgendes sagen:

Auch wir haben durch intravenöse Verabfolgung arteigenen Serums beim Kaninchen in einer Reihe von Fällen (10 von 37 Versuchen) eine Senkung des Augeninnendruckes erzielen können und stimmen in dieser Feststellung mit Wolff und de Jongh sowie mit Filatow, Jerschkowitsch und Chewalow überein. Dabei fanden sich jedoch keine Beziehungen zwischen Art des verabfolgten Serums („Leer"-, „Ermüdungs"- oder „Krampfserum") und Häufigkeit des Tensionsabfalls. Da einerseits Drucksenkungen 3mal auch durch „Leerserum" hervorgerufen werden konnten und andererseits die Übertragung von durch einen Elektroschock hervorgerufenen Augendruckänderungen durch „Krampfserum" nicht in einem von 13 Versuchen gelang, ergaben sich in unseren Experimenten keine Hinweise für die Existenz eines bei Muskelkrämpfen entstehenden spezifischen Stoffes, den Wolff und de Jongh in ihrem „Antitonon" gefunden zu haben glaubten. Ob bei den von diesen Autoren durch „Krampfserum" erzeugten Augendrucksenkungen eine von Poos und Bietti angenommene Frühgiftwirkung (Freund) eine Rolle spielte, muß offenbleiben, da aus den Versuchsprotokollen von Wolff und de Jongh (1) leider nicht hervorgeht, wieviel Zeit nach der Blutentnahme vom Spendertier die Serumübertragung auf das Empfängerkaninchen erfolgte. Da diese Autoren ebenfalls bei einzelnen Tieren mehrere Seruminjektionen vorgenommen haben, muß daran gedacht werden, daß ähnlich wie bei unseren Versuchen — auch in den Experimenten von Wolff und de Jongh ein anaphylaktisches Geschehen beim Zustandekommen des Augendruckabfalles wirksam gewesen sein kann.

Ähnliche Erwägungen gelten auch für eine kritische Stellungnahme zu der Mitteilung von Filatow, Jerschkowitsch und Chewalow, die uns leider nicht im Original zugänglich war.

Die nach den eigenen Injektionsversuchen beobachteten Augendrucksenkungen waren offensichtlich nicht durch einen spezifischen Wirkstoff- sondern — ganz allgemein gesprochen — durch toxische Eigenschaften des übertragenen Serums bedingt. Eine von Poos und Bietti vermutete Frühvergiftung dürfte allerdings bei unseren Experimenten keine Rolle gespielt haben, da wir Seruminjektionen erst 3—5 Std nach der Blutentnahme, d. h. zu einem Zeitpunkt vorgenommen haben, zu dem diese Stoffe kaum mehr wirksam gewesen sein können (Freund). Weiterhin spricht gegen die Annahme einer augendrucksenkenden Frühgiftwirkung bei unseren Versuchen der Umstand, daß keines von 13 Tieren auf die erste Seruminjektion mit einem Tensionsabfall reagierte. Diese Tatsache sowie die Beobachtung, daß eine Augendrucksenkung in Abhängigkeit von der Anzahl der dem Einzeltier applizierten Serumgaben immer häufiger wurde und dann mit den Symptomen eines mehr oder weniger stark ausgeprägten anaphylaktischen Schocks einherging, weisen vielmehr darauf hin, daß bei den eigenen Experimenten ein durch körperfremdes Eiweiß ausgelöstes Schockgeschehen Ursache des Augendruckabfalls war. Vielleicht kann man sich dessen Zustandekommen dabei so erklären, daß die bei einer Antigen-Antikörperreaktion gebildeten Histaminkörper capillartoxische Wirkungen an den vorderen Uveagefäßen entfalten, in deren Gefolge es zur vorübergehenden Senkung der intraocularen Tension kommt (v. Szily, Poos, Bietti).

III. Instillationsversuche mit Frischblut, Blutserum und Liquor

Zur Erfassung einer vielleicht beim Muskelkrampf entstehenden, spezifisch augendrucksenkenden Substanz haben wir schließlich weitere 27 Versuche vorgenommen, in denen bei 7 Kaninchen Frischblut, Blutserum und Liquor in den Bindehautsack instilliert wurden. Dabei stammten Blut und Liquor teils von unbehandelten Kontrolltieren, teils aber von solchen Kaninchen, bei denen es im Anschluß an einen Elektrokrampf zu einer deutlichen Senkung des Augenbinnendruckes gekommen war. Auch bei diesen Experimenten haben wir verschiedene Substanzen bezüglich ihrer Wirkung stets an den gleichen Tieren miteinander verglichen. Das durch Punktion einer Ohrvene erhaltene „Frischblut“ (frisches „Leerblut“ bzw. 5 bzw. 15 min nach dem Elektrokrampf entnommenes „Krampfblut“) träufelten wir sofort nach seiner Gewinnung anderen Tieren in den Bindehautsack ein. Das „Krampfserum“ wurde stets 3 Std nach der Blutentnahme vom Spendertier in gleicher Weise angewandt, der Liquor durch Subboccipitalpunktion entnommen und

sofort danach anderen Kaninchen eingetropft. Die Entnahme des „Krampfliquors" erfolgte 10 bzw. 45 min nach dem Elektroschock. Im Anschluß an die Instillation (2×2 Tropfen im Abstand von 10 min) wurden Augenbinnendruck und Pupillenweite eine Stunde lang fortlaufend kontrolliert. Über Art, Anzahl und Ergebnis der einzelnen Versuche dieser Art unterrichtet Tabelle 3.

Tabelle 3

Instilliertes Material	Zahl der durchgeführten Versuche	Zahl der Versuche		Zahl der Versuche	
		ohne Druckänderung	mit Druckänderung	ohne Änderung der Pupillenweite	mit Änderung der Pupillenweite
Frisches „Leerblut" . . .	3	3	0	3	0
Frisches „Krampfblut" .	8	8	0	8	0
„Krampfserum"	4	4	0	4	0
„Normalliquor"	3	3	0	3	0
„Krampfliquor"	9	9	0	9	0
	27	27	0	27	0

Aus diesen Versuchsergebnissen geht eindeutig hervor, daß Frischblut, Blutserum und Liquor von Kaninchen, bei denen es im Anschluß an einen Elektroschock zu starken Muskelkrämpfen und einer Senkung des Augenbinnendruckes gekommen war, nach örtlicher Anwendung am Auge ebensowenig zu einer Änderung des Augendruckes oder der Pupillenweite führten, wie Blut oder Liquor normaler Kontrolltiere. Auch Versuche mit lokaler Applikation von „Krampfblut", „Krampfserum" und „Krampfliquor" am Auge ergaben also keine Hinweise dafür, daß im Anschluß an starke Muskelkrämpfe eine augendrucksenkened Substanz in den Körpersäften auftritt.

Über die Resultate unserer hier mitgeteilten Experimente zur Auffindung einer beim Muskelkrampf entstehenden augendrucksenkenden Substanz ist *zusammenfassend* folgendes zu sagen:

In insgesamt 90 Versuchen an 48 Kaninchen gelang es nicht, das Wesen einer offenbar durch Muskelkrämpfe entstehenden Senkung des intraocularen Druckes näher zu klären. Injektionsversuche mit Milchsäure, Brenztraubensäure, Adenosin und Lacarnol ergaben keine Anhaltspunkte dafür, daß beim Zustandekommen einer Augendrucksenkung nach Muskelkrämpfen die vermehrte Entstehung von Muskelstoffwechselprodukten eine maßgebliche Rolle spielt. In weiteren Experimenten (Seruminjektionen) ließ sich die Annahme von Wolff und de Jongh, daß während eines Muskelkrampfes ein übertragbarer spezifisch augendrucksenkender Stoff entstünde, nicht bestätigen. Ver-

suche mit lokaler Anwendung von „Krampfblut", „Krampfserum" und „Krampfliquor" am Auge wiesen in dieselbe Richtung. Das auch in unseren Experimenten des öfteren nach Seruminjektionen beobachtete vorübergehende Absinken des Augendruckes konnte bei geeigneter Versuchsanordnung (wiederholte Reinjektionen) auch mit „Leerserum" erzielt werden und war als Folge einer anaphylaktischen Reaktion gegenüber körperfremdem Eiweiß anzusehen.

Literatur

Barrenscheen, H. K.: Der Blutzucker. In Oppenheimers Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., Erg.werk Bd. 2, S. 86. Jena: Gustav Fischer 1934. — Bietti, G.: Histologische Untersuchungen über Veränderungen am Auge nach parenteraler Einführung von Organextrakten. Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Wirkungsweise kapillargiftiger Stoffe aufs Auge. Arch. Augenheilk. **105**, 603 (1932). — Filatow, V. P., I. G. Jerschkowitsch u. V. E. Chewalow: Experimentelle Studien über die Wirkung der Muskelarbeit auf den Augendruck. Vestn. Oftalm. **11**, 161 (1937). Ref. Zbl. Ophthalm. **40**, 574 (1938). — Freund, H.: Über die pharmakologischen Wirkungen des defibrinierten Blutes. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **86**, 266 (1920); **88**, 39 (1920). — Green: Clin. Sci. **8**, 65 (1949). Hallmann, L.: Klinische Chemie und Mikroskopie. Stuttgart: Georg Thieme 1955. Hertel, E.: Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit des Augendruckes von der Blutbeschaffenheit. Graefes Arch. **88**, 197 (1914). — Hinsberg, K.: Beitrag in B. Flaschenträger u. E. Lehnartz, Physiologische Chemie. Bd. 2. Der Stoffwechsel. Erster Teil, Bandteil a, S. 324. Berlin: Springer 1954. — Isaac, S., u. R. Siegel: Physiologie und Pathologie des intermediären Kohlehydratstoffwechsels. In Bethe-Bergmanns Handbuch der pathologischen Physiologie, Bd. V, S. 469. Berlin: Springer 1928. — Johnson, R. E., u. H. T. Edwards: Lactate and pyruvate in blood and urine after exercise. J. of Biol. Chem. **118**, 427 (1937). — Klein, J. R. D.: The effects of administration of glucose and insulin on blood pyruvate and lactate in diabetes mellitus. J. of Biol. Chem. **145**, 35 (1942). — Lehmann, G.: Der Stoffwechsel bei schwerer Körperarbeit. In Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., Erg.-werk Bd. III, S. 113—131 (1936). — Margaria, R., e C. Talenti: Veränderungen des p_H des Blutes nach Muskelarbeit verschiedener Art. Arch. di Fisiol. **32**, 165 (1933). — Matakas, F.: Zur Methodik des Milchsäurenachweises im Gewebe und Blut. Biochem. Z. **239**, 417 (1931). — Mather, R. W., Ch. R. Shuman and S. I. Harrison: Influences of curare and eserine on ocular tension following electroshock. Amer. J. Ophthalm. **37**, 859 (1954). — Mohos, E., u. A. Scholtz: Blutmilchsäureuntersuchungen bei Basedow. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 397 (1931). — Passow, A.: Über die augendrucksenkende Wirkung körpereigener Substanzen. Arch. Augenheilk. **104**, 490 (1931). — Perger, H.: Über die Resynthese der Milchsäure bei Kreislaufkranken. Klin. Wschr. **1927 II**, S. 1324. — Peters, J. P., and D. van Slyke: Quant. Clin. Chemistry **1**, 208 (1946). — Poos, F.: Klinische Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Osmose, Blutdruck und Augendruck. I. Hypertonie durch Senkung des Blutzuckerspiegels bei jugendlichem Diabetes und Glaukom mit Diabetes. Klin. Mbl. Augenheilk. **84**, 340 (1930). — Römer, P.: Experimentelles über Hypotonie. Klin. Mbl. Augenheilk. **51**, II, 592 (1913). — Schulz, Fr. N.: In Wintersteins Handbuch der vergleichenden Physiologie, Bd. I, 1. Hälfte, S. 1111. Jena: Gustav Fischer 1925. — Szakall, A.: Über den Phosphatstoffwechsel bei Muskelarbeit. Arb.physiol. **8**, 316 (1934). — Szily, A. v.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **157**, 53 (1930). — Welt, L. G., J. Orloff, D. M. Kydd

u. J. E. Oltmann: An example of cellular hyperosmolarity. J. Clin. Invest. **29**, 935 (1950). — Wolff, L. K., u. S. E. de Jongh: (1) Über eine augendruckerniedrigende Substanz. Klin. Wschr. **1925**, 344. — (2) Über eine Substanz, die imstande ist, den Augendruck herabzusetzen. Biochem. Z. **163**, 428 (1925). — (3) Über augendruckerniedrigende Mittel beim Glaukom. Klin. Wschr. **1925**, 2489. — Zipf, K.: (1) Die chemische Natur des Frühgiftes. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **157**, 97 (1930). — (2) Die chemische Natur der „depressorischen Substanz" des Blutes. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **160**, 579 (1931).

Prof. Dr. W. Rohrschneider und Priv.-Doz. Dr. H. J. Küchle,
Universitäts-Augenklinik, München, Mathildenstr. 8

VISUSKOP OCULUS

das neue Meßophthalmoskop

OCULUS

Bei BEGINNENDEM UND MÄSSIG FORTGE-SCHRITTENEM grauem Star

SANOLENT

Packungen mit 75 Tabletten
Muster und Literatur durch:
DR. KLINGER & CO.
ILLERTISSEN-AU BAYERN

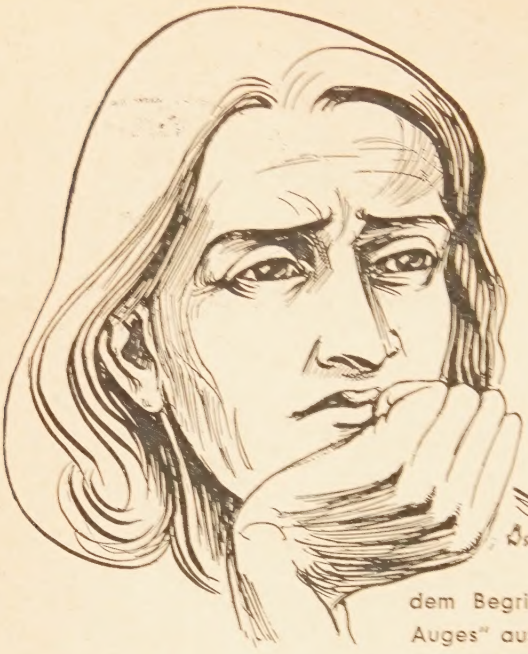
Verbrennungen

Pathophysiologie, Pathologie, Klinik, Therapie. Von Privatdozent Dr. **Martin Allgöwer,** Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des Rätischen Kantonspitals, Chur/Schweiz, und Dr. **Jacqueline Siegrist,** Assistentin der Chirurgischen Universitätsklinik, Basel/Schweiz, Bürgerspital. Mit Beiträgen von J. u. J. Baumann-Grace, A. Bernstein, L. Eckmann, F. Gloor, H. Kapp, J. Oeri, A. Pletscher, G. Saubermann, A. Walser. Mit 133 zum Teil farbigen Abbildungen und 26 Schemata. XI, 318 Seiten Gr.-8°. 1957. Ganzleinen DM 88.—

Praktiker und Krankenhausärzte stehen immer wieder unvermittelt vor dem Problem der Behandlung mehr oder weniger schwerer Verbrennungen. Wohl kein Gebiet der ersten Hilfe und der anschließenden Behandlung ist so eng verknüpft mit den neueren Erkenntnissen der Trauma und Schockforschung wie die Verbrennungsbehandlung. Aus der verwirrenden Fülle neuerer Arbeiten läßt sich der Überblick nur schwer gewinnen. Bis jetzt fehlte eine kritische und zusammenfassende Darstellung des gegenwärtigen Standes von Klinik, Pathologie, pathologischer Physiologie und Therapie der Verbrennungen.

In Form einer Gemeinschaftsarbeit der Chirurgischen und der Medizinischen Universitätskliniken Basel, der 2. Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Basel und der Pathologisch-Anatomischen Anstalt der Universität Basel hat eine Gruppe von 11 Autoren den Versuch unternommen, an Hand von über 80 genau beschriebenen eigenen Fällen und unter Einbeziehung von über tausend neueren Arbeiten die heute gültigen Leitsätze für die Beurteilung und Behandlung Verbrannter abzuleiten.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG



Vegetativ gezeichnete Züge — überbeanspruchte, übermüdete und gequälte Augen sind der Blickfang unserer Zeit.

Das komplizierte Erscheinungsbild der vegetativen Dystonie hat sich immer ausgeprägter zu dem Begriff der „vegetativen Dystonie des Auges" ausgeweitet. So lassen sich heute bei zahlreichen Menschen Ermüdungserscheinungen des Auges bei der Naharbeit, Brennen der Augen, Verschwimmen und Flimmern vor den Augen, Lidflattern, Mückensehen und andere bedenkliche Störungen einer typischen vegetativen Dysfunktion am Auge feststellen.

AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

Originalpackung 10 ccm mit Augen-Pipette

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN / NABBURG OPF.
Abteilung Pharmazeutische Chemie

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verl
Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germa